

Aus der Universitäts-Hautklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. G. W. Korting

Zur Kenntnis des Werner-Syndroms
sowie des Rothmund-Thomson-Syndroms
und des Scleroedema adutorum Buschke
an Hand der Literatur von 1958-1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

RITA GEBHARDT
aus Pirna

Mainz 1966

1967

ZUR KENNTNIS DES WERNER-SYNDROMS
SOWIE DES ROTHMUND-THOMSON-SYNDROMS
UND DES SCLEROEDEMA ADULTORUM BUSCHKE
AN HAND DER LITERATUR VON 1958 - 1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Rita Gebhardt
aus Pirna

Mainz 1966



DEKAN: PROFESSOR DR. MED. J. B O R N E F F

REFERENT: PROFESSOR DR. MED. G. W. K O R T I N G

Tag der mündl. Prüfung: 10. März 1967

Diese Darstellung schließt an die Ausführungen von G. W. KORTING in der Monographie "Sklerodermie und sklerodermieähnliche Erkrankungen" in "Dermatologie und Venerologie" von H. A. GOTTRON und W. SCHÖNFELD aus dem Jahre 1958 an.

Vorangehende Schrifttumsangaben werden deshalb hier im allgemeinen nicht berücksichtigt und nur dort erwähnt, wo sie für das Verständnis der Ausführungen erforderlich sind.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0046

WERNER-SYNDROM

Geschichtliches:

1904 beschreibt der Kieler Doktorand OTTO WERNER in seiner Dissertation unter der Überschrift "Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie" ein Krankheitsbild, das er bei vier Geschwistern fand, bei denen es im Alter zwischen 30 und 40 Jahren manifest wurde und als dessen Hauptmerkmale er sklerodermieartige Hautveränderungen, Kataraktbildung sowie vorzeitige Alterung nennt.

1868 ist von dem Münchner Ophthalmologen AUGUST ROTHMUND ein ähnliches Erscheinungsbild beschrieben worden, bei dem ebenfalls Hautveränderungen und Katarakte beobachtet werden, dessen erste Erscheinungen sich jedoch im frühen Kindesalter zeigen.

Bis zum Jahre 1934 gibt es keine klare Differenzierung zwischen diesen Formen, die zweifellos einige gemeinsame Merkmale besitzen, wie beispielsweise atrophische Hautveränderungen und gehäuftes Auftreten in Familien, in denen Blutsverwandtschaft vorliegt.

Erst OPPENHEIMER und KUGEL (1934) trennen das von WERNER beschriebene Syndrom als ein eigenes Krankheitsbild vom Rothmund-Syndrom und benennen es nach seinem Erstbeschreiber.

Bisher sind insgesamt über 120 Fälle von Werner-Syndrom in der Literatur veröffentlicht worden, jedoch ist diese Zahl mit Sicherheit kein Maßstab für die Häufigkeit der Erkrankung, da heute nicht mehr jeder diagnostizierte Fall beschrieben wird.

Einfluß von Alter und Geschlecht:

Beim Werner-Syndrom handelt es sich um ein Krankheitsbild, das fast ausschließlich erst nach dem 20. Lebensjahr auftritt. Unter den seit 1958 veröffentlichten Fällen sind nur zwei, bei denen die ersten Erscheinungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt sichtbar wurden. So berichten CADENAT und Mitarb. über ein 10-jähriges Kind mit einem Werner-Syndrom, und PETROHELOS beschreibt den Fall eines 29-jährigen Mannes, bei dem sich die ersten Hautveränderungen im Alter von 13 oder 14 Jahren manifestierten.

Bei den 33 hier ausgewerteten Schrifttumsfällen handelt es

sich um 17 Männer und 15 Frauen. Das Geschlecht des oben erwähnten 10-jährigen Kindes ist nicht bekannt.

Ebenso fanden KNOTH und Mitarb. bei dem bis zum Jahre 1961 bekannten und von ihnen ausgewerteten Krankengut ein leichtes Überwiegen der männlichen Patienten (55 %).

Äußeres Erscheinungsbild:

Bei allen Patienten findet man Kleinwuchs, wobei Frauen die Größe von 150 cm, Männer die von 160 cm selten überschreiten. Das äußere Erscheinungsbild wird weiterhin geprägt durch extrem schlanke Extremitäten, die bedingt sind durch eine distalwärts zunehmende Atrophie, die außer der Haut auch das subkutane Fettgewebe und die Muskulatur ergreift. Im Gegensatz hierzu ist der Rumpf relativ plump, häufig sogar gut gepolstert und bis zum Spätstadium der allgemeinen Kachexie klinisch erscheinungsfrei.

Das typische Bild wird vervollständigt durch ein infolge Verlust des subkutanen Fettgewebes und Atrophie der Haut scharf geschnittenes, vogelähnliches Gesicht mit verschmälerten Lippen, radiärer Faltenbildung um den Mund, atrophischen Nasenflügeln und durch mimische Einschränkung bedingten

maskenartigen Ausdruck. Nur drei Patienten (WOLFRAM u. Mitarb.; KNOTH u. Mitarb.; GERTLER) hatten im Gegensatz dazu ein ausgesprochen volles, rundes Gesicht ohne jegliche Faltenbildung.

Makroskopische Hautveränderungen:

Die Hautveränderungen beginnen meist schleichend und vom Patienten unbemerkt. Im Vordergrund steht eine in allen Fällen auftretende straffe, sklerodermieähnliche Atrophie der Haut, die im Beginn der Erkrankung in den distalen Anteilen der unteren, in geringerem Maße auch der oberen Extremitäten lokalisiert ist, diese aber später ganz erfassen kann. Im weiteren Verlauf kommt es zu den gleichen Veränderungen im Gesicht. BOHNENSTENGEL fand außerdem bei einem 27-jährigen Mann, der alle typischen Merkmale aufwies, eine Mitbeteiligung der Ohren mit verdünnter, unverschieblicher Haut sowie Knorpeldefekten.

Die Atrophie erfaßt auch das subkutane Fettgewebe und die darunterliegende Muskulatur, mitunter in solchem Ausmaße, daß sie eine Verminderung der groben Kraft bedingen kann (KANSKY u. FRANZOT). Die straffe, atrophische, oft glänzende und manchmal papierdünne Haut zeigt Pigmentverschie-

bungen (Hyper- und Depigmentierung), über exponierten Stellen häufig eine feine, kleieförmige Schuppung, selten Teleangiektasien (GERTLER; KANSKY u. FRANZOT). Sie liegt insbesondere über Knochenvorsprüngen der Unterlage oft eng und unverschieblich an, so daß dadurch eine Bewegungseinschränkung unterschiedlichen Grades hervorgerufen werden kann. Völlige Geh- und Arbeitsunfähigkeit wird von JABLONSKA u. SEGAL sowie von BOHNENSTENGEL beschrieben.

Im Bereich der pathologisch veränderten Haut kommt es in über zwei Drittel der Fälle zu Ulcerationen, die bereits durch geringste Traumen ausgelöst werden können. Folgende Lokalisationen werden beschrieben : Ulcera über den Malleolen von CHORAZAK u. Mitarb.; LAPIERE; COHEN u. SHELLEY; DOAK u. EYRE; BOHNENSTENGEL; FIELD u. LOUBE; KNOTH u. Mitarb.; KANSKY u. FRANZOT; PETROHELOS, im Bereich der Unterschenkel von WOLFRAM u. Mitarb.; PETROHELOS; JABLONSKA u. SEGAL; GERTLER; ORBANEJA u. Mitarb., an den Füßen von CHORAZAK u. Mitarb.; CARNEY; KANSKY u. FRANZOT; FIELD u. LOUBE, über den Ellenbogen von THIERS u. Mitarb.; FIELD u. LOUBE sowie LAPIERE.

Petechiale Blutungen in der Umgebung der Ulcera wurden von KNOTH u. Mitarb. beobachtet.

Oftmals kommen die Patienten nur wegen der tiefgreifenden und therapieresistenten Ulcera in klinische Behandlung.

Bei zwei Patienten von KANSKY u. FRANZOT trat neben Ulcera-

tionen eine langsam fortschreitende Gangränbildung an den Beinen auf, die schließlich zur Oberschenkelamputation führte. Bei beiden Patienten war einige Jahre vorher ein Diabetes mellitus festgestellt worden.

Ein weiteres Merkmal des Werner-Syndroms sind Hyperkeratosen, die vorwiegend an den Füßen, insbesondere den Fußsohlen (WOLF-RAM u. Mitarb.; JABLONSKA u. SEGAL; CHORAZAK u. Mitarb.; ZAUN; CARNEY; BOHNENSTENGEL; GERTLER; PETROHELOS; KNOTH u. Mitarb.), aber auch im Bereich der Ellenbogen (CADENAT u. Mitarb.) sowie der Handinnenflächen (BOHNENSTENGEL) auftreten können. CHORAZAK u. Mitarb. fanden bei ihrer Patientin neben übermäßiger Verhornung an beiden Fußrücken und Fersen auch erhebliche Verhärtungen am Ansatz der Achillessehnen.

Pathologische Veränderungen der Hautanhangsgebilde:

Bei allen Merkmalsträgern kommt es zu frühzeitigem, mitunter unmittelbar nach, ganz selten schon vor der Pubertät einsetzenden Ergrauen des meist sehr feinen Kopfhaares, in manchen Fällen auch der übrigen Körperbehaarung.

Vorzeitiger Haarausfall, in Ausnahmefällen bis zur Glatzenbildung, verbunden mit spärlichem Wuchs oder Fehlen der Augenbrauen und -wimpern tragen zum praesenilen Gesamteindruck bei.

Über fehlende oder spärlich entwickelte Achsel- und Schambehaarung, femininen Verteilungstyp bei Männern ebenso wie über Bartwuchsstörungen wird, als Ausdruck einer endokrinen Störung, an anderer Stelle berichtet.

Ausgesprochene Brüchigkeit der Haare fanden KNOTH u. Mitarb., während BOYD u. GRANT bei ihrem 62-jährigen Patienten den Verlust sämtlicher Haare feststellten.

Dystrophische Nagelveränderungen (BOYD u. GRANT; ZAUN; VALERO u. GELLEI; BOHNENSTENGEL), rudimentäre Anlage (BOHNENSTENGEL; GERTLER) und gänzliches Fehlen einzelner Nägel (BOHNENSTENGEL) können ein weiteres Symptom sein. Nur einmal wurden Tüpfelnägel gefunden (GERTLER).

Über Störungen der Schweißdrüsenfunktion wird von JABLONSKA u. SEGAL berichtet, die bei einem ihrer Patienten eine Herabsetzung der Schweißsekretion, besonders an den unteren Extremitäten, fanden. In den übrigen Arbeiten der letzten Jahre wird normale Funktion beschrieben, oder Angaben hierüber fehlen.

Hautfunktionsprüfungen:

Angaben hierüber werden nur von JABLONSKA u. SEGAL gemacht, die bei vier Patienten mit Werner-Syndrom eine Sensibilitätsprüfung (Sensibilitätschronaxie) durchführten. Dabei fanden

sie im Fall 3 eine unbedeutende Verlängerung an den distalen Extremitätenabschnitten, im Fall 1 verlängerte Werte nur an den Fußsohlen, während die Werte im Fall 2 und im Fall 4 im Bereich der Norm lagen. An der klinisch gesunden Haut waren keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Diese Befunde zeigen einen deutlichen Unterschied zu denen bei Sklerodermie, auf den bei Besprechung der Differentialdiagnose noch eingegangen wird.

Histologie der Haut:

Histologische Untersuchungen der Haut wurden durchgeführt von WOLFRAM u. Mitarb.; JABLONSKA u. SEGAL; CHORAZAK u. Mitarb.; BOYD u. GRANT; SZONDY; VALERO u. GELLEI; KNOTH u. Mitarb.; CARNEY; BOHNENSTENGEL; GERTLER; KANSKY u. FRANZOT; FIELD u. LOUBE; PERLOFF u. PHELPS.

Dabei wird von einigen Autoren (JABLONSKA u. SEGAL; BOHNENSTENGEL; GERTLER; KANSKY u. FRANZOT) eine Atrophie aller Hautschichten gefunden.

Epidermis: Über Atrophie der Epidermis berichten CHORAZAK u. Mitarb.; BOYD u. GRANT; VALERO u. GELLEI sowie FIELD u. LOUBE, über eine Verbreiterung des Stratum corneum CHORAZAK u. Mitarb.; KNOTH u. Mitarb.; CARNEY sowie BOHNENSTENGEL.

Eine verstärkte Pigmentierung im Stratum basale wird dreimal

beschrieben (BOHNENSTENGEL; CHORAZAK u. Mitarb.; KANSKY u. FRANZOT).

Die Epidermis-Cutis-Grenze ist bei den meisten Patienten abgeflacht. Entzündliche Veränderungen im Papillarbereich wurden nur einmal gefunden (WOLFRAM u. Mitarb.).

Einen sehr vielseitigen Bericht über die histologischen Veränderungen bei ihrer Patientin geben KNOTH u. Mitarb. Sie stellen als charakteristisch für das Werner-Syndrom eine glatte, fast homogene Beschaffenheit der unmittelbar an die Oberhaut angrenzenden Subepidermalzone heraus.

Das Corium fanden sie ebenso wie JABLONSKA u. SEGAL; BOHNENSTENGEL; GERTLER; KANSKY u. FRANZOT in der gesamten Schichtdicke verschmälert, das kollagene Gewebe rarefiziert und das elastische Gewebe unterschiedlich verändert.

Die pathologischen Veränderungen des Bindegewebes beziehen sich vor allem auf die elastischen Fasern, die in den mittleren und unteren Abschnitten des Coriums meist vermehrt sind. Ihre Anordnung ist unregelmäßig, teils in Bündeln, teils zu unförmigen Massen geballt. Man findet degenerative Entartung, Fragmentation und mitunter welliges Aussehen. KNOTH u. Mitarb. beschreiben außerdem herdförmigen Schwund der elastischen Fasern.

Das kollagene Bindegewebe zeigt keine signifikanten Veränderungen. Von PERLOFF u. PHELPS wird eine Vermehrung, von

SZONDY dagegen ebenso wie von KNOTH u. Mitarb. eine Verminderung der kollagenen Fasern beschrieben. In einigen Fällen (JABLONSKA u. SEGAL; CARNEY; CHORAZAK u. Mitarb.) trat eine teilweise Homogenisierung auf. KNOTH u. Mitarb. weisen hin auf bei ihrer Patientin vorhandene, auffällige, festgefügte kollagene Bindegewebshüllen um kleine und mittelgroße Arterien sowie um Nervenfasern.

Perivaskuläre zellige Infiltrationen (vorwiegend Lymphocyten) fanden JABLONSKA u. SEGAL; BOHNENSTENGEL; CARNEY; KANSKY u. FRANZOT.

Die Subkutis zeigt in allen Fällen eine Verminderung des Fettgewebes. Die Gefäße im Subkutisbereich sind bei FIELD u. LOUBE im Sinne einer Endarteriitis obliterans verändert.

Hautanhangsgebilde: Verminderte Anzahl der Haarfollikel in den erkrankten Hautbezirken beschreiben JABLONSKA u. SEGAL; CHORAZAK u. Mitarb.; KANSKY u. FRANZOT, sehr zahlreiche Schweißdrüsen JABLONSKA u. SEGAL, Schweißdrüsenatrophie dagegen CHORAZAK u. Mitarbeiter.

Die histologischen Hautbefunde, über die seit 1958 berichtet wurde, stimmen im wesentlichen mit denen von KORTING im Jahre 1958 beschriebenen überein. Der von KORTING erwähnte hohe Calciumgehalt innerhalb der Elasticafasern, den SMITH, WINER u. MARTEL (1955) gefunden hatten, wird von KNOTH u. Mitarb. negiert.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Haut wurden bei keinem der 33 Schrifttumsfälle durchgeführt.

Muskulatur:

Die Muskulatur wird, je nach Schwere des Krankheitsbildes, in unterschiedlichem Ausmaße in den Bezirken, wo Hautveränderungen vorliegen, miterfaßt. Es kommt auch hier zu Atrophie, selten zu völligem Muskelschwund.

Im histologischen Bild sieht man Muskelbündel von unterschiedlicher Form und Größe, die teilweise durch fibröses Gewebe ersetzt sind (BOYD u. GRANT; FIELD u. LOUBE).

FIELD u. LOUBE stellten außerdem einen teilweisen Verlust der Querstreifung fest.

BOYD u. GRANT glauben, daß für den Muskelschwund eine erhöhte Kreatinausscheidung verantwortlich zu machen ist.

THIERS u. Mitarb. fanden im Elektromyogramm keinerlei pathologische Reaktionen, FIELD u. LOUBE dagegen erheblich reduzierte Aktionspotentiale über der vorderen Tibia- und der Wadenmuskulatur beider Beine. Weitere elektromyographische Untersuchungen liegen, mit Ausnahme der bei unserer Patientin durchgeführten (s. spätere Fallbeschreibung), nicht vor.

Augensymptome:

Neben den oben beschriebenen Hautveränderungen sind juvenile Katarakte ein weiteres Kardinalsymptom des Werner-Syndroms. Sie kommen fast immer im 3. Lebensjahrzehnt zur Manifestation und treten, häufig im Abstand von einigen Jahren, beidseitig auf. Nur bei 4 der 33 beschriebenen Fälle fehlten sie. Dabei handelte es sich zweimal um Patienten unter 20 Jahren (einen 16-jährigen Patienten und ein 10-jähriges Kind), die also das für die Manifestation von Katarakten typische Alter noch nicht erreicht hatten. Bei der 51-jährigen Patientin von JABLONSKA u. SEGAL fehlten neben Kataraktbildung noch andere charakteristische Merkmale, die an der Diagnose Werner-Syndrom zweifeln lassen. Die Verfasser selbst lassen die Frage offen, ob es sich hier nicht um ein dem Werner-Syndrom verwandtes Krankheitsbild handeln könne. Dieser Fall wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die Entwicklung der Katarakte schreitet langsam fort, man kann bei Untersuchungen mit der Spaltlampe Veränderungen schon Jahre vor dem Einsetzen subjektiver Beschwerden erkennen. Aus den vorliegenden Untersuchungsbefunden der einzelnen Autoren (WOLFRAM u. Mitarb.; KNOTH u. Mitarb.; VALERO u. GELLEI; GERTLER) kann man nicht mit Sicherheit schließen, daß die Kataraktbildung beim Werner-Syndrom einen typischen Verlauf zeigt, auch muß die Frage offengelassen werden, ob es

sich, wie KANSKY u. RANZOT annehmen, um Katarakte vom endokrinen Typ handelt.

Übereinstimmend stellen KNOTH u. Mitarb.; WOLFRAM u. Mitarb. sowie VALERO u. GELLEI eine schalenförmige Trübung der hinteren Linsenrinde fest, hinzukommen bei WOLFRAM u. Mitarb. und KNOTH u. Mitarb. feinste punktförmige Trübungen und Vakuolen im vorderen Rindenbereich. Die bei der Patientin von WOLFRAM u. Mitarb. außerdem sichtbaren subcapsulären, streifenförmigen Trübungen könnten, ebenso wie die an derselben Patientin festgestellte Verdichtung des Linsenkerns und die bei GERTLER neben Rindentrübung bestehende Linsenkerntrübung, darauf hinweisen, daß der Trübungsprozeß an der hinteren Rinde beginnt, dann den vorderen Rindenbereich erfaßt und zuletzt auf den Linsenbereich übergreift.

Die histologische Untersuchung (WOLFRAM u. Mitarb.) einer intracapsulär entfernten Linse zeigte keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem histologischen Bild von Kataraktlinsen anderer Genese.

Neben Linsentrübungen werden vereinzelt beobachtet: Cornealulcera und bullöse Keratopathie nach einige Jahre zurückliegender Kataraktoperation (PETROHELOS), Glaskörpertrübung (THIERS u. Mitarb.), Conjunctivitis (GERTLER) und Keratoconjunctivitis (STOJANOV u. BAZDEKOV), Gefäßerweiterungen im Bereich der Skleren (GERTLER), varicenähnliche Veränderungen der

Conjunctivalgefäße (WOLFRAM u. Mitarb.) sowie Retinitis pigmentosa (VALERO u. GELLEI).

Endokrine Störungen:

Die Störungen des endokrinen Systems nehmen einen breiten Raum in der Literatur über das Werner-Syndrom ein. Es liegen Angaben über Dysfunktionen aller Drüsen mit innerer Sekretion vor, denen teilweise eine zentrale Stellung in der Pathogenese zugemessen wird.

Hypogonadismus:

Hypoplasie der äußeren und inneren Genitalien sowie der Mammæ findet man fast bei allen Merkmalsträgern. Die Achsel- und Schambehaarung ist, ebenso wie der Bartwuchs, meist spärlich oder fehlt ganz (VALERO u. GELLEI), während femininer Behaarungstyp bei Männern (JABLONSKA u. SEGAL; KANSKY u. FRANZOT) ebenso wie Gynäkomastie (ZAUN) nicht regelmäßig auftreten.

Ein weiteres Symptom sind Störungen der Sexualfunktion. So bleibt eine Anzahl der Patienten unverheiratet oder führt eine kinderlose Ehe. Über Impotenz, Nachlassen oder Fehlen der Libido berichten VALERO u. GELLEI; PETROHELOS; PERLOFF u. PHELPS sowie DOAK u. EYRE.

Bei allen weiblichen Patienten ist die Ovarialfunktion gestört, spät einsetzende Menarche oder Amenorrhoe, Oligomenorrhoe und

und Klimakterium praecox sind Zeichen hierfür. Kommt es bei Frauen zu einer Schwangerschaft, so endet diese häufig als Abort, beispielsweise kam es bei den Patientinnen von WOLFRAM u. Mitarb. und PETROHELOS jeweils zu fünf Schwangerschaften, die alle zu einem Abort führten, während es im Fall 2 von JABLONSKA u. SEGAL bei drei Schwangerschaften zweimal zu termingerechten Entbindungen kam, die Kinder jedoch unmittelbar nach der Geburt starben.

Angaben über das histologische Bild der Keimdrüsen liegen von BOYD u. GRANT; SZONDY; VALERO u. GELLEI sowie BOHNENSTENGEL, der auch eine Ejakulatsuntersuchung durchführte, vor. Dabei handelt es sich bei BOYD u. GRANT (62-jähriger Patient) und VALERO u. GELLEI (39-jähriger Patient) um Sektionsbefunde, während SZONDY (27-jähriger Patient) und BOHNENSTENGEL (37-jähriger Patient) durch Hodenbiopsien zu ihren Ergebnissen kamen. Nur im Fall von BOHNENSTENGEL waren die Befunde im wesentlichen unauffällig und die Spermiogenese normal, während die übrigen pathologische Veränderungen der Tubuli seminiferi (Hyalinisierung, erhebliche Atrophie) mit Störung oder Fehlen (BOYD u. GRANT) der Spermiogenese zeigten.

Die mehrfach am selben Patienten wiederholte Ejakulatuntersuchung (BOHNENSTENGEL) ergab, bei normaler Morphologie und Spermienzahl, eine Verminderung der Zahl der progressiv beweglichen Spermien. Pathologische Veränderungen zeigte auch das außer dem obigen noch vorliegende Spermigramm eines 47-jährigen

Patienten (KANSKY u. FRANZOT). Hier war neben Verminderung der Ejakulatsmenge (1 ml) auch die Spermienzahl bis an die Grenze des für eine Befruchtung notwendigen Minimums herabgesetzt.

Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus tritt in etwa 40 % der Fälle auf. Von den seit 1958 veröffentlichten 33 Schrifttumsfällen litten 14 an einer Störung des Glukose-Stoffwechsels.

Dabei handelt es sich meist um eine leichte Form ohne Ketonurie. Häufig ist der Nüchternblutzucker normal, und die diabetische Stoffwechsellage wird erst durch einen Glukose-Toleranz-Test erkannt. Da dieser jedoch nicht bei allen Patienten durchgeführt wurde (hier in 11 von 33 Fällen), ist es wahrscheinlich, daß der Prozentsatz der Patienten mit abnormaler Glukose-Toleranz höher als bisher bekannt ist.

FIELD u. LOUBE kommen nach intensiver Untersuchung ihrer Patienten zu der Auffassung, daß es sich bei der beim Werner-Syndrom vorliegenden Diabetesform nicht nur um eine Unterfunktion der Langerhansschen Inseln des Pankreas handelt, sondern daß viel eher eine Störung der Umwandlung des aufgenommenen Nahrungszuckers zu Speicherfett sowie mangelnde Verbrennung in der Muskulatur im Vordergrund steht. Dies würde die seltene Insulinbedürftigkeit, die relative Insulinresistenz, das konstante Fehlen von Ketonurie und die häufig vorliegenden normalen Nüch-

ternblutzuckerwerte ebenso erklären wie die meist nur tagsüber auftretende Glukosurie. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen von DAWEKE u. Mitarb. gestützt, die bei ihrer Patientin, bei der sie einen geringgradigen Diabetes mellitus feststellten, die insulinähnliche Aktivität im Serum (ILA) und die Insulinreserve des Pankreas bei Belastung mit Glukose bestimmten. Dabei wurden an verschiedenen Tagen zwei Glukosebelastungen mit 1,5 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht mit gleichzeitiger Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität im Serum durchgeführt. Die ILA war im Nüchternserum bei normalen Nüchternblutzuckerwerten um mehr als 350 % erhöht. Bei Belastung ergab sich noch eine Insulinreserve von 17 % der Norm. Die ILA sank nach 180 Minuten noch nicht wieder ab.

Diese Befunde sprechen für eine peripher bedingte Ursache des Diabetes mellitus.

Auch KANSKY u. FRANZOT fanden bei ihren drei Patienten nach Glukosebelastung Kurvenverläufe, wie sie für Kohlenhydratstoffwechselstörungen typisch sind, die nicht ausschließlich auf einer Pankreas-Dysfunktion beruhen.

Ob andere zum Werner-Syndrom gehörende Symptome wie frühzeitige Arteriosklerose und Katarakte als Komplikationen des Diabetes mellitus aufzufassen sind, ist unbekannt.

Hier zu erwähnen ist das Auftreten von Gangrän bei zwei Patienten, bei denen seit mehreren Jahren ein Diabetes mellitus bestand.

Der Tod eines dieser Patienten im Coma diabeticum ist als Ausnahmefall zu betrachten.

Schilddrüse:

Angaben über Vergrößerung der Schilddrüse finden sich bei WOLFRAM u. Mitarb.; JABLONSKA u. SEGAL; ZAUN sowie KANSKY u. FRANZOT, nur einmal trat maligne Entartung auf (VALERO u. GELLEI). Über Funktionsstörungen berichten JABLONSKA u. SEGAL; VALERO u. GELLEI und KNOTH u. Mitarbeiter.

Exophthalmus lag bei 5 von 33 Patienten vor. Ob es sich in allen Fällen um einen Ausdruck gestörter Schilddrüsenfunktion handelt, ist zweifelhaft. KNOTH u. Mitarb. sind der Auffassung, daß eher die Verminderung des periorbikulären Fettgewebes sowie die Retraktion der Augenlider hierfür verantwortlich ist. Signifikante Abweichungen von der normalen Schilddrüsenfunktion lassen sich aus den hier vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten. Die Grundumsatzwerte schwanken zwischen -19 % und +67 %.

Ein Radio-Jod-Test wurde nur bei 4 Patienten durchgeführt. Dabei fand sich bei LAPIERE ein Ausfall wie bei Hyperthyreose, bei ZAUN und DOAK u. EYRE war er normal. KNOTH u. Mitarb. konnten bei ihrer Patientin eine Hyperthyreose ausschließen. Sie stellten jedoch einen erhöhten Radio-Jod-Umsatz fest, der bei nochmaliger Testung nach vorheriger Gabe von thyreotropen Hormon keine weitere Steigerung zeigte. Daraus kann man schließen,

daß die Schilddrüse bereits normalerweise an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit arbeitet. Der erhöhte Radio-Jod-Umsatz könnte bedingt sein durch die erniedrigten Serumjodwerte, die in diesem Fall gefunden wurden. Der Serumspiegel des anorganischen Jods entsprach Werten, die man normalerweise bei 50- bis 60-jährigen Menschen findet, die Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch erst 28 Jahre alt.

Untersuchungen, die die Ergebnisse von KNOTH u. Mitarb. bestätigen könnten, liegen bisher nicht vor.

Nebenniere und Hypophyse:

Ein weiteres Symptom des Werner-Syndroms ist die gestörte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin, die bei 8 von 15 diesbezüglich untersuchten Patienten erniedrigt, bei den übrigen normal waren.

KANSKY u. FRANZOT kommen auf Grund ihrer fraktionierten Messungen zu der Auffassung, daß diese Störung auf einer Insuffizienz der Nebenniere beruht.

BOYD u. GRANT führten Untersuchungen nach Gaben von ACTH, Cortison-Acetat und 17-Hydroxy-11-Desoxy-Corticosteron durch. Die erheblich erniedrigten Werte stiegen danach an, erreichten aber den Normalbereich nicht. Die Befunde gleichen denen, die man mit gleichen Methoden bei Hypopituitarismus erhält.

Die Untersucher halten deshalb eine Hypophysenunterfunktion mit Nebennieren-Hypoplasie für die Ursache der gestörten Steroid-Ausscheidung. Ob außerdem eine funktionelle Schädigung der Leber, die beim Abbau der Steroide eine Rolle spielt, vorliegt, konnte nicht ausgeschlossen werden.

Arteriosklerose und Fettstoffwechsel:

Frühzeitige Gefäßveränderungen bei Männern und bei Frauen sind ein weiteres Kennzeichen des Werner-Syndroms. Erste Erscheinungen treten an den Extremitätenarterien auf, später kommt es auch zur Manifestation an den großen Gefäßen, so zum Beispiel an der Aorta (PERLOFF u. PHELPS; VALERO u. GELLEI; DAWEKE u. Mitarb.) und den Carotiden (PERLOFF u. PHELPS) sowie zu arteriosklerotischen Veränderungen an den Herzkranzgefäßen.

FIELD u. LOUBE berichten über einen vollständigen Verschuß der Arteria femoralis bei einem 42-jährigen Patienten. Im Oscillogramm (KANSKY u. FRANZOT; CHORAZAK u. Mitarb.; KNOTH u. Mitarb.; JABLONSKA u. SEGAL) finden sich bei allen Patienten, die untersucht wurden, deutlich erniedrigte Ausschläge.

JABLONSKA u. SEGAL führten bei 4 Patienten kapillarskopische Untersuchungen durch, die in allen 4 Fällen sehr dünne, ver-

kümmerte und schlecht gefüllte Kapillaren mit verlangsamter Blutströmung zeigten, wie sie als typisches Bild einer Arteriosklerose beschrieben werden.

Die arteriosklerotischen Veränderungen können so erheblich sein, daß sie zu frühzeitiger Invalidisierung, seltener zur Amputation der unteren Gliedmaßen (PERLOFF u. PHELPS) führen können.

Bei der Sektion eines 39-jährigen Mannes, der im Coma uraemicum ad exitum gekommen war, wurden fibrotische und atheromatöse Plaques in der Aorta, sowie eine erhebliche Arteriosklerose der Nieren mit völligem Verschuß der rechten Nierenarterie gefunden (VALERO u. GELLEI).

Neben den arteriosklerotischen Veränderungen findet sich häufig eine Störung des Fettstoffwechsels mit Erhöhung des Serumcholesterins sowie eine möglicherweise mit der Arteriosklerose in unmittelbarem Zusammenhang stehende Blutdruckerhöhung.

Eingehende Untersuchungen des Fettstoffwechsels ihrer Patientin führten DAWEKE u. Mitarb. durch. Sie fanden ebenso wie FIELD u. LOUBE eine permanente Hyperlipämie, an der alle Lipidfraktionen beteiligt waren. Im Vordergrund stand jedoch eine Vermehrung der Triglyceride. Die Konzentration des Serums an freien Fettsäuren war normal.

Bei Fettbelastung kam es zwar nach 4 Stunden zu einem Resorptionsgipfel, nach 8 Stunden war der Ausgangswert aber immer noch

überschritten. Heparininjektionen führten nur zu unvollkommener Klärung der alimentär verstärkten Hyperlipämie.

Es liegt hier mit hoher Wahrscheinlichkeit eine essentielle Hyperlipidämie vor, die durch mangelhafte endogene Verwertung des resorbierten Fettes bedingt ist. Auch hier ist ebenso wie beim Diabetes mellitus als Ursache eine periphere Verwertungsstörung, bedingt durch die Atrophie des Fettgewebes und der Muskulatur, anzunehmen.

Skelettveränderungen:

Skelettveränderungen treten fast bei allen Patienten auf und sind meistens an den unteren Extremitäten lokalisiert.

Deformierungen der Zehen sowie der Fuß- und Sprunggelenke (JABLONSKA u. SEGAL; GERTLER; CHORAZAK u. Mitarb.; THIERS u. Mitarb.; FIELD u. LOUBE; PETROHELOS) und Halluces valgi mit Subluxationen im Großzehengrundgelenk bei allgemeiner Knochenatrophie stehen dabei im Vordergrund, während Senk-, Spreiz- und Plattfüße seltener, Blockbildung und Gelenkversteifungen nur ausnahmsweise vorkommen.

Als strukturelle Veränderungen werden Verdünnung der Cortikalis, Auflockerung der Spongiosa (GERTLER) sowie kleincystische Aufhellungen (KNOTH u. Mitarb.) beschrieben.

Osteoporose der Extremitäten fand sich bei 10 von 33 Patienten,

nur einmal war sie auf das Schädeldach begrenzt (WOLFRAM u. Mitarb.).

Kalkablagerungen in den Weichteilen, die fast ausschließlich im Bereich pathologisch veränderter Haut und an Sehnenansätzen lokalisiert sind, stehen in keinem erkennbaren Verhältnis zum Ausmaß der Osteoporose. Sie gehen auch nicht mit einer Störung des Calcium-Phosphor-Stoffwechsels einher. Deshalb kann die Auffassung von OPPENHEIMER u. KUGEL (1934), daß es sich hierbei um einen primären Hyperparathyreoidismus handele, heute nicht mehr aufrechterhalten werden.

Stimme und Schleimhäute:

Ein weiteres charakteristisches Merkmal des Werner-Syndroms sind Phonationsstörungen, seltener ein Ausbleiben des Stimmbruchs. Die Patienten sind häufig bereits an ihrer hohen, heiseren und dadurch leicht krächzenden Stimme zu erkennen.

Nachweisbare Veränderungen an den Stimmbändern wie Leukoplakien (KORTING), chronische Entzündungen im Bereich des Kehlkopfes (JABLONSKA u. SEGAL; THIERS u. Mitarb.) oder Atrophie der Schleimhäute der oberen Atemwege (JABLONSKA u. SEGAL) sind dagegen selten.

An weiteren Schleimhautveränderungen werden chronische Pharyngitis (JABLONSKA u. SEGAL), Rhinitis atrophicans (THIERS u.

Mitarb.) sowie submuköse Fibrose des Oesophagus und der Trachea, ähnlich lokalisiert wie bei Sklerodermie (Sektionsbericht von BOYD u. GRANT) beschrieben.

Zähne :

Karies, Paradentitis und vorzeitiger Zahnausfall werden bei diesem Krankheitsbild häufig beobachtet (BOHNENSTENGEL; CARNEY; GERTLER; CHORAZAK u. Mitarb.; KANSKY u. FRANZOT; VALERO u. GEL-LEI; ZAUN), dagegen werden Zahnstellungsanomalien bei Enge des Ober- und Unterkiefers nur von KNOTH u. Mitarb. beschrieben.

Röntgenbefunde der Zähne liegen nicht vor. Es muß deshalb offen-
gelassen werden, ob es hier ebenfalls zur Verbreiterung der
Periodontalspalten kommt, wie sie von FUCHSBRUNNER bei der pro-
gressiven Sklerodermie beschrieben wird.

Psyche :

Bei den Merkmalsträgern handelt es sich fast ausschließlich um Menschen von geringer Intelligenz, relativer Unbeholfenheit und Kontaktarmut. Sie machen einen infantilen Eindruck, sind häufig vorzeitig aus der Schule entlassen worden und haben selten eine Berufsausbildung abgeschlossen. Ihr Verhalten ist oft inkonse-
quent, sie sind besonders ihrer Krankheit gegenüber meist völlig gleichgültig, andererseits aber reizbar und eigensinnig. Häufig scheitern eingehende Untersuchungen an der Uneinsichtigkeit

dieser Patienten.

Maligne Tumoren :

In der Literatur über das Werner-Syndrom findet sich gegenüber der übrigen Bevölkerung gehäuftes Vorkommen von malignen Tumoren. KNOTH u. Mitarb. fanden bei Sichtung der einschlägigen Literatur bis zum Jahre 1961 eine Tumorrare von 7 %. Dabei handelte es sich in etwa 50 % der Fälle um Sarkombildung.

Bei den hier ausgewerteten 33 Schrifttumsfällen kam zweimal Carcinombildung vor. Der 39-jährige Patient von VALERO u. GELLEI hatte ein papilläres Adenocarcinom der Schilddrüse, das erst bei der Autopsie gefunden wurde. Bei der 50-jährigen Patientin von GERTLER entwickelte sich ein verhornendes Plattenepithelcarcinom auf dem Boden eines seit dem 25. Lebensjahr recidivierenden Ulcus cruris.

Die Häufigkeit von Neoplasmen, auch an klinisch durch das Werner-Syndrom nicht veränderten Organen, könnte in Zusammenhang stehen mit dem vorzeitigen Alterungsprozeß, da bekanntlich in höherem Lebensalter die Tumorrare ansteigt.

Einige weitere Untersuchungsbefunde sollen hier nur kurz aufgeführt werden :

Herz :

Über pathologische Veränderungen des Herzens berichten JABLONSKA u. SEGAL; COHEN u. SHELLEY; VALERO u. GELLEI; PERLOFF u. PHELPS; BOHNENSTENGEL; DAWEKE u. Mitarb. und PETROHELOS.

Einmal handelte es sich dabei um einen Myocardinfarkt (PERLOFF u. PHELPS) mit entsprechenden Veränderungen im EKG, bei den übrigen Patienten um Zeichen einer Linksüberlastung bei bestehendem Hochdruck.

Leber :

Ein Leberparenchymschaden mäßigen Grades wird von JABLONSKA u. SEGAL beschrieben.

BOYD u. GRANT fanden im Urin-Chromatogramm ihres Patienten erhöhte Ausscheidung von Taurin, Leucin und Tyrosin, die sie als Ausdruck einer Leberdysfunktion werten.

Neurologische Veränderungen:

Disseminierte Veränderungen im ZNS wurden von JABLONSKA u. SEGAL beobachtet. Sie fanden bei ihrer 45-jährigen Patientin folgende Störungen: Steigerung des ASR links bis zum Klonus, rechtsseitige Ablenkung der Zunge, Abschwächung der Bauchdeckenreflexe sowie diffuse pathologische Veränderungen im EEG.

Sektionsbefunde:

In der gesamten Literatur liegen bisher insgesamt 4 Autopsieberichte von Fällen mit einem Werner-Syndrom vor, davon 3 aus den Jahren von 1958 - 1966 (PERLOFF u. PHELPS; BOYD u. GRANT; VALERO u. GELLEI).

Die Befunde aller 3 sezierten Patienten entsprechen den klinischen Veränderungen, spezifische pathologische Befunde, die einen aetiologischen Aufschluß hätten erbringen können, wurden erwartungsgemäß nicht gefunden.

Therapie:

Bisher sind alle therapeutischen Versuche wie Hormongaben (Nebennierenrinden-, Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen- und Sexualhormone), hohe Vitamin-Dosen (Vitamin A, E, C), durchblutungsfördernde Maßnahmen einschließlich lumbaler Sympathektomie (PERLOFF u. PHELPS) ohne nennenswerten Erfolg geblieben.

Eine Besserung des Allgemeinbefindens mit Hebung der depressiven Stimmungslage sowie Weicherwerden der skleroatrophischen Haut nach Gaben von Vitamin A (0,3 g / die) beschreiben nur WOLFRAM u. Mitarb., eine subjektive Erholung und Gewichtszunahme nach Behandlung mit Vitamin A, E und C sahen CHORAZAK u. Mitarb. bei ihrer Patientin.

Bei den Patienten der übrigen Autoren trat unter ähnlicher Therapie keine objektivierbare Besserung auf.

Im Vordergrund steht deshalb die symptomatische Behandlung der

meist therapieresistenten Ulcera, des Diabetes mellitus, der Blutdruckerhöhung und die Therapie eventuell auftretender Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz (PERLOFF u. PHELPS), Hepatopathie (KNOTH u. Mitarb.), Pneumonie (BOYD u. GRANT) und Uraemie (VALERO u. GELLEI).

Verlauf :

Nach völlig normaler Entwicklung in der Kindheit kommt es zu frühzeitigem Wachstumsstillstand sowohl in körperlicher als auch in geistiger Hinsicht. Die meist nach der Pubertät einsetzenden und bereits beschriebenen charakteristischen Veränderungen zeigen einen allmählich fortschreitenden Verlauf. Erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit oder Amputation der unteren Gliedmaßen bei allgemeinem Kräfteverfall führen zu frühzeitiger Invalidisierung, häufig zu Bettlägerigkeit und dauernder Pflegebedürftigkeit. Die Lebenserwartung ist außer durch den deutlichen vorzeitigen Alterungsprozeß, der oft mit ausgedehnter Arteriosklerose einhergeht, auch durch das gehäufte Vorkommen von malignen Tumoren herabgesetzt.

Das Endstadium ist, falls keine schwerwiegenden Komplikationen wie Uraemie, schwere Infekte oder Carcinombildung auftreten, das Zustandsbild einer schweren allgemeinen Kachexie.

Aetiologie und Pathogenese:

Die Aetiologie des Werner-Syndroms ist bis heute ungeklärt.

Selbst über den genetischen Teil lassen sich keine genauen Angaben machen. Gehäuftes familiäres Auftreten wird von COHEN u. SHELLEY; CARNEY; THIERS u. Mitarb.; PERLOFF u. PHELPS; KANSKY u. FRANZOT und PETROHELOS beschrieben, bei den Patienten von PERLOFF u. PHELPS; VALERO u. GELLEI sowie FIELD u. LOUBE waren die Eltern oder Großeltern blutsverwandt. Die Familiari-tät dieses Leidens ist wahrscheinlich in Wirklichkeit noch deutlicher, da häufig von den Patienten anamnestische Angaben nicht gemacht werden können.

Auffallend ist auch der hohe Prozentsatz perinataler Sterblich-keit bei Geschwistern der Merkmalsträger.

Das gehäufte Vorkommen von Konsanguinität weist auf einen reces-siven Erbgang des Leidens hin. Das Auftreten von einzelnen Sympto-men oder sogar Abortivfällen in der Ascendenz spricht für eine Manifestierung im heterozygoten Zustand (KLEIN u. FRANCESCHETTI).

Chromosomenuntersuchungen (PETROHELOS; COHEN u. SHELLEY) zeigen in Zahl und Morphologie ein normales Bild, so daß auf diese Weise der Grunddefekt des Krankheitsbildes nicht gefunden werden konnte.

BOYD u. GRANT halten die Aufbaustörung eines allgemein bedeut-samen Fermentsystems, das in keimplastisch fixierter Weise dann die einzelnen Krankheitszeichen hervorruft, für die primäre Ursache des Syndroms.

VALERO u. GELLEI fanden bei ihrem Patienten eine Kombination des Werner-Syndroms mit Retinitis pigmentosa, was nach Meinung dieser Autoren für einen heredo-degenerativen Charakter dieser Krankheit spricht.

KANSKY u. FRANZOT machen eine Dysfunktion der Hypophyse und der ihr untergeordneten Drüsen, die durch eine ungünstige Kombination der Gene hervorgerufen sein könnte, für die pathophysiologischen Vorgänge verantwortlich.

PETROHELOS hält einen erblichen Enzymdefekt, der die vorzeitige Alterung bedingt, für die primäre Ursache des Werner-Syndroms.

Alle diese Erwägungen konnten bisher weder widerlegt noch durch eingehendere Untersuchungen bestätigt werden, die Frage nach der Ätiologie bleibt deshalb weiterhin ungeklärt.

Differential-Diagnose:

Einige dem Werner-Syndrom in seiner Erscheinungsform ähnliche Krankheitsbilder sind für die Differentialdiagnose von Bedeutung :

Myotonia dystrophica (Typ Steinert) :

Die Myotonia dystrophica Steinert gehört ebenso wie das Werner-Syndrom zu den Spätformen der Hautatrophien mit congenitalem Charakter (BAZEX u. DUPRE).

Es handelt sich hierbei um ein dem Werner-Syndrom sehr ähnliches

Krankheitsbild, das sich im gleichen Lebensalter manifestiert und mit Haut- und Muskelatrophien, vorzeitigem Ergrauen der Haare, Kataraktbildung und endokrinen Störungen einhergeht. Im Elektromyogramm sind hier jedoch typische myotone Reaktionen nachweisbar, die beim Werner-Syndrom fehlen und vor der Diagnosestellung ausgeschlossen werden müssen.

Von den Frühformen der Hautatrophien mit congenitalem Charakter kommen die Akrogeria Gottron und das Rothmund-Thomson-Syndrom differentialdiagnostisch in Betracht.

Akrogeria Gottron :

Im Gegensatz zum Werner-Syndrom tritt die Akrogeria Gottron bereits nach der Geburt auf, zeigt aber keinen progressiven Verlauf. Sie erfaßt ausschließlich die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten; endokrine Störungen, Katarakte und Skelettveränderungen kommen nicht vor.

Die Differentialdiagnose dürfte nur bei atypischen Verlaufsformen Schwierigkeiten bereiten.

Rothmund-Thomson-Syndrom :

Bei diesem Krankheitsbild treten Hautveränderungen und Kataraktbildung in den ersten Lebensjahren auf. Dem atrophischen Stadium gehen meist entzündliche Veränderungen mit Erythem-, Oedem- und Infiltratbildung voraus. Es fehlt die Atrophie des Fettgewebes und der Muskulatur, ebenso die Ulcusbildung. Das makroskopische

Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch retikulär angeordnete Atrophien mit deutlich ausgeprägten Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen, die vorwiegend an Gesicht, Hals und oberen Extremitäten lokalisiert sind.

KNOTH u. Mitarb. weisen auch auf die deutlichen Unterschiede gegenüber dem Werner-Syndrom im histologischen Bild hin: Die Epidermis fanden sie breiter und gefältelter, das Corium lockerer und das Fettgewebe deutlich abgesetzt. Meist sind großzellige Infiltrate um die erweiterten Gefäße angeordnet.

Progressive Sklerodermie :

Bei der progressiven Sklerodermie tritt die Hautatrophie erst nach Abklingen der Verhärtungen auf. Es kommt selten zu Ulcerationen und nie zu verrucösen Wucherungen an den Fußsohlen. Im histologischen Bild findet man Hypertrophie, Sklerose und Homogenisierung der Kollagenfasern sowie typische Gefäßveränderungen, während beim Werner-Syndrom Veränderungen der elastischen Fasern des Coriums im Vordergrund stehen.

JABLONSKA u. SEGAL weisen außerdem auf die Unterschiede der Sensibilitätschronaxie beider Krankheitsbilder hin. Bei der Sklerodermie sind die Werte sowohl in der pathologisch veränderten als auch in der klinisch gesunden Haut deutlich verlängert. Beim Werner-Syndrom sind sie dagegen an der klinisch gesunden Haut immer normal, an der pathologisch veränderten Haut tritt in einem Teil der Fälle eine geringgradige Verlängerung auf.

Zur Illustrierung des vorangehenden Schrifttumsberichtes wird nachfolgend ein von mir mitbeobachteter, einschlägiger Krankheitsfall mitgeteilt :

Margot W., 44 Jahre alt (geboren 1921), verheiratet, 3 Kinder.

Familienanamnese: Unauffällig, 1 Bruder gesund.

Eigene Vorgeschichte: Im Alter von 26 Jahren beginnender Haar-
ausfall und Nachlassen der Sehkraft. Mit 27 Jahren Kataraktope-
ration links, ein Jahr später auch rechts. 1957 (36-jährig)
Hallux-valgus-Operation links.

1961 traten erstmals Schwellung, Rötung und Schmerzen im Bereich
des linken Fußes auf, so daß die Patientin nicht mehr auftreten
konnte. Diese Beschwerden verschwanden nach einigen Tagen wieder.
4 Wochen später kam es jedoch zu einer Versteifung des linken
Sprunggelenkes.

1964 bildete sich ein Ulcus an der linken Ferse, das nach einigen
Monaten wieder abheilte. Im September 1965 traten ähnliche Beschwer-
den ohne Ulcusbildung auch im Bereich des rechten Fußes auf.

Am 22. November 1965 wurde Frau W. in die hiesige Klinik aufge-
nommen.

Aufnahmebefund:

Schmächtige, deutlich vorgealterte Frau (s. Abb.) von kleinem
Wuchs (152 cm). Gewicht 41 kg.

Auffallend sind die ausgesprochen schlanken unteren Extremitäten.



Werner-Syndrom

Die Stimme ist nicht verändert.

Internistischer Befund:

An den inneren Organen sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Blutdruck: 210/110 mm Hg.

EKG: o. B.

Laboratoriumsbefunde:

BSG: 46/80 n. W., Blutbild und Urinstatus ohne pathologischen Befund.

Nüchternblutzucker: 87 mg%, nach Glukosebelastung wird eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels erkennbar (2. Wert: 217 mg%).

Elektrophorese: Bei normalem Gesamteiweißwert findet sich eine mäßige Erhöhung der Gamma-Globuline (24 %).

Elektrolyte: Normale Werte. 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Normbereich.

Die Analyse der Serumlipotide ergibt eine mäßiggradige Hyperlipämie mit Vermehrung aller Fettfraktionen.

Der Radio-Jod-Test zeigt keinen Anhalt für eine Funktionsstörung der Schilddrüse.

Röntgenuntersuchungen:

Füße: Hallux valgus beiderseits, links Zustand nach Operation. Ossifikation im Bereich des linken Sprunggelenkes. Allgemeine Osteoporose.

Schädel: Keine Osteoporose, keine Hyperostosis frontalis. Sella turcica unauffällig.

Die Röntgenuntersuchungen des Thorax und des Magen-Darm-Kanals zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Augenuntersuchung:

Zustand nach extracapsulärer Kataraktoperation beiderseits, sonst regelrechter Befund.

HNO :

Keine pathologischen Befunde, insbesondere keine Veränderungen an den Stimmbändern nachweisbar.

Hautbefund:

Im Bereich der Fußrücken und der Zehen ist die Haut straffer als normal, jedoch ohne Sklerosierung. Keine Pigmentverschiebungen, keine Teleangiektasien. Über dem Ansatz der linken Achillessehne kleinfingernagelgroße Hyperkeratose. Deutliche Bewegungseinschränkung der unteren Sprunggelenke und der Zehengrundgelenke beiderseits. Im Bereich beider Arme kleinfleckige Hyperpigmentierungen.

Hautanhangsgebilde: Schütteres Kopfhaar, spärliche Achselbehaarung, Augenbrauen lateral rarefiziert.

Histologischer Befund: Probeexcision aus der Haut des Nackens:

Schmalatrophische, reliefarme Epidermis. Stratum papillare weitgehend homogenisiert. Die daruntergelegenen Bindegewebsschichten zeigen aufgefaserte Kollagenbündel und in der Elasticafärbung eine vermehrte fragmentierte Elasticastruktur.

Die Hautanhangsgebilde, insbesondere die Schweißdrüsen, sind hochgelegen. Die Cutis erscheint insgesamt verdünnt.

Elektromyographische Untersuchung:

An den unteren Extremitäten ergibt sich ein typisches Myopathie-EMG, eine weitere Differenzierung ist nicht möglich. Myotonische Reaktionen sind an keiner Stelle nachweisbar.

Nach Auswertung aller Befunde wird die Diagnose Werner-Syndrom gestellt. Das Vorliegen einer Myotonia dystrophica beziehungsweise einer progressiven Sklerodermie, woran zunächst gedacht worden war, konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Für ein Werner-Syndrom sprechen: Minderwuchs, vorzeitige Alterung, Haarausfall und spärliche Achselbehaarung, Ulcerationen und Hyperkeratosen, Atrophie der Haut, des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur, die röntgenologisch nachgewiesene Osteoporose, sowie das Vorliegen eines latenten Diabetes mellitus und einer Hyperlipämie und nicht zuletzt die beidseitige Kataraktbildung. Das histologische Bild zeigt keine signifikanten Veränderungen.

Zusammenfassung:

Wie aus der vorangehend gegebenen Literaturübersicht über das Werner-Syndrom im einzelnen zu entnehmen ist, sind gegenüber dem vorhergehenden, bekannten Wissen neuerdings folgende Aspekte hinzugekommen:

Als differentialdiagnostisches Merkmal zur Unterscheidung der Sklerodermie vom Werner-Syndrom wird, allerdings vereinzelt, die Sensibilitätschronaxie herausgestellt, die beim Werner-Syndrom keine signifikante Verlängerung zeigen soll.

Bemerkenswert sind auch die Befunde der Hodenhistologie (Fälle von: BOYD u. GRANT; SZONDY; VALERO u. GELLEI; BOHNENSTENGEL) ebenso wie die Ergebnisse der Ejakulatsuntersuchungen, die einerseits eine pathologische Veränderung der Tubuli seminiferi und andererseits eine Störung der Spermiogenese erbrachten.

Hervorgehoben sei fernerhin der durch Glukosetoleranztests bei normalen Nüchternblutzuckerwerten erkannte hohe Prozentsatz von Diabetikern, bei denen auf die peripher bedingte Verursachung Untersuchungen der insulinähnlichen Aktivität im Serum und der Insulinreserve des Pankreas hinweisen (DAWEKE u. Mitarb.).

Untersuchungen des Fettstoffwechsels, die eine permanente Hyperlipämie zeigen, deuten darauf hin, daß die Ursache hierfür ebenfalls eine periphere Verwertungsstörung, bedingt durch Atrophie des Fettgewebes und der Muskulatur, ist.

Weiterhin bringen kapillarasoskopische Untersuchungen an 4 Kranken (JABLONSKA u. SEGAL) den Beweis, daß arteriosklerotische Veränderungen, auch der peripheren Gefäße, ein

wesentlicher pathologischer Bestandteil des Werner-Syndroms sind.

Während die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bisher durch Grundumsatzbestimmungen sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigte, wurden durch eingehende Untersuchungen des Jodstoffwechsels Hinweise dafür gegeben, daß die Schilddrüse bereits ohne Belastung an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit arbeitet (KNOTH u. Mitarb.). Diese Ergebnisse bedürfen allerdings noch der Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

In therapeutischer, aetiologischer und pathogenetischer Hinsicht ergaben sich keine neuen Aspekte.

ROTHMUND-THOMSON-SYNDROM

Geschichtliches:

1868 beschreibt der Münchner Ophthalmologe AUGUST ROTHMUND unter der Überschrift "Über Katarakten in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration" ein Krankheitsbild, das er erstmals bei einem 5-jährigen Knaben in seiner Klinik vorfand und das mit Katarakten und poikilodermieartigen Hautveränderungen einhergeht. Später beobachtete er 6 weitere Kranke aus dem Kleinen Walsertal (Riezlern, Hirschegg, Mittelberg), der Heimat des ersten Patienten. Diese wiesen die gleiche Symptomatik auf und waren teilweise miteinander verwandt.

1923 berichtet SYDNEY THOMSON unter dem Titel "An hitherto undescribed familial disease" über zwei Schwestern mit Hautveränderungen, die den von ROTHMUND beschriebenen glichen, jedoch kam es bei keiner der beiden Patientinnen zur Ausbildung von Katarakten.

In den folgenden Jahren wurden diese beiden congenitalen Poikilodermieformen als zwei eigene Krankheitsbilder betrachtet

und nach ihren Erstbeschreibern als Rothmund- beziehungsweise Thomson-Syndrom bezeichnet.

Erst seit etwa 1957 (TAYLOR u. a.) setzt sich trotz gegen-
teiliger Meinung einzelner Autoren (MARGHESCU u. BRAUN-FALCO)
die Auffassung immer mehr durch, daß es sich hier um ein
Krankheitsbild handelt, dessen Leitsymptom die congenitale
Poikilodermie ist und zu dem außerdem ektodermale und variable
mesodermale Defektbildungen hinzukommen (BRAUN u. UNGER).

Bisher sind insgesamt etwa 70 Fälle von Rothmund-Thomson-
Syndrom in der Weltliteratur veröffentlicht worden, davon
26 neue Fälle in den Jahren 1957 - 1966.

Einfluß von Alter, Geschlecht und Geographie auf die Manifesta- tion:

Bei den meisten Patienten werden die ersten Hauterscheinungen
zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat sichtbar, selten treten sie
früher auf oder bestehen in milder Form (Rotfleckung) bereits
bei der Geburt (HELLE; BECKER u. LINDSAY; BARREIRO u. Mitarb.).
Nur ausnahmsweise kommt es erst nach dem 2. Lebensjahr zur
Manifestation der für dieses Krankheitsbild typischen Hautver-
änderungen (BRAUN u. UNGER).

Dabei ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das

männliche. Bei dem bis zum Jahre 1957 bekannten Krankengut waren zwei Drittel der Fälle weiblichen Geschlechts, die hier gesichteten Schrifttumsfälle setzen sich aus 13 weiblichen und 10 männlichen Patienten zusammen, bei 3 Kindern fehlen Angaben über das Geschlecht.

Gehäuftes Auftreten dieser Krankheit stellte bereits ROTHMUND in dem gegen die Umwelt relativ abgeschlossenen Kleinen Walsertal der Bayrischen Alpen fest. Geographische Einflüsse irgendwelcher Art dürften für die Manifestation jedoch keine Rolle spielen, sondern die verhältnismäßig hohe Zahl dieser Patienten steht in Zusammenhang mit der in diesem Gebiet häufig anzutreffenden Blutsverwandtschaft innerhalb der einzelnen Familien.

Makroskopische Hautveränderungen:

In den ersten Lebensmonaten (Häufigkeitsgipfel zwischen dem 3. und 6. Monat) kommt es, meist im Anschluß an mehr oder minder stark ausgeprägte entzündliche Veränderungen ("Sonnenbrand"), zunächst im Bereich der Wangenhaut, später auch des Kinns, der Stirn, der Ohren und des Nasenrückens zur Ausbildung einer teils reticulären, teils streifigen oder fleckförmigen Atrophie von weißer bis weißlich-gelber Farbe. Im weiteren Verlauf treten in diesem Gebiet Gefäßerweiterungen, namentlich

auch der subkutanen Venen (KORTING) auf, die durch die hier verdünnte Haut hindurchschimmern und sie livide verfärbt erscheinen lassen. Vervollständigt wird der Gesamtaspekt durch fleckige oder netzförmige Pigmentverschiebungen (Hyper- und Depigmentation) sowie eine, jedoch nicht in allen Fällen auftretende kleieförmige Schuppung.

So entsteht das Bild der sogenannten buntscheckigen Haut.

Diese poikilodermieartigen Hauterscheinungen können sich symmetrisch und fast gleichzeitig auf Gesäß, Stamm und Extremitäten ausdehnen, wobei die Fingerkuppen mitbefallen sein können, Handteller und Fußsohlen jedoch fast immer frei bleiben.

Ein weiteres häufiges Symptom sind Hyperkeratosen (ROOK u. Mitarb.; VANKOS u. KAPU; HELLE; GOLD; SCHIRREN u. NASEMANN; CUNNINGHAM; TAYLOR; ROSTENBERG u. Mitarb.; VILANOVA u. Mitarb.; REHTIJÄRI), die vorzugsweise an Händen und Füßen lokalisiert sind, aber auch an jeder anderen Stelle des Körpers auftreten können. So beobachteten SCHIRREN u. NASEMANN bei ihrem Patienten stecknadelspitzgroße, follikuläre Hyperkeratosen an der Stirn, während von HELLE ein Lichen pilaris der Extremitätenstreckseiten beschrieben wird. In Ausnahmefällen (CUNNINGHAM) führen die an Zahl und Größe manchmal zunehmenden Hyperkeratosen zu einer Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Etwa bei einem Drittel der an einem Rothmund-Thomson-Syndrom erkrankten Patienten besteht eine Überempfindlichkeit gegen

Sonnenlicht (HELLE; VANKOS u. KAPU; CURTIS u. STAFF; TAYLOR; ROOK u. Mitarb.; SCHIRREN u. NASEMANN; WARIN), die so hochgradig sein kann, daß es bereits bei geringster Sonnenbestrahlung zu Blasenbildungen kommt (VANKOS u. KAPU; ROOK u. Mitarb.). Im allgemeinen nimmt diese Lichtsensibilität nach einigen Jahren immer mehr an Intensität ab.

Weiterhin sind im Zusammenhang mit dem Rothmund-Thomson-Syndrom vereinzelt beschrieben worden: Cyanose und Prostbeulen der Hände und Füße sowie Hautläsionen bei geringsten Traumen (ROOK u. Mitarb.), Ekzemneigung (TAYLOR) und mit Krusten bedeckte Ulcerationen in den pathologisch veränderten Hautbezirken (VANKOS u. KAPU). Bei der Patientin von GOLD bestanden neben poikilodermieartigen Hautveränderungen mehrere großflächige, atrophische Bezirke im Bereich des Stammes, außerdem hatte sie bereits bei der Geburt ein großes Papillom an der Unterlippe, das später operativ entfernt wurde.

Pathologische Veränderungen der Hautanhangsgebilde:

Nägel: TAYLOR fand bei Sichtung der bis 1957 bekannten Schriftumsfälle bei 25 % aller Patienten Nagelveränderungen.

Bei den hier ausgewerteten Fällen wurden dystrophische Veränderungen (TAYLOR; BECKER u. LINDSAY; ROSTENBERG u. Mitarb.; BINAZZI Rillenbildung (REHTIJÄRI), Brüchigkeit (REHTIJÄRI), Verdünnung sämtlicher Nagelplatten (BRAUN u. UNGER) sowie Aplasie

einzelner Nägel (HELLE; BECKER u. LINDSAY) beobachtet.

Haare: Als weiteres Merkmal des Rothmund-Thomson-Syndroms können Störungen des Haarwuchses vorkommen. Es werden sowohl gänzlich fehlende Augenbrauen und -wimpern (TAYLOR; BRAUN u. UNGER), Fehlen der Lanugobehaarung im Gebiet der pathologisch veränderten Haut (VANKOS u. KAPU; ROOK u. Mitarb.; BRAUN u. UNGER) als auch spärliche Kopf- (LEPARD; ROOK u. Mitarb.; VILANOVA u. Mitarb.; BRAUN u. UNGER), Achsel- und Schambehaarung (ROOK u. Mitarb.) sowie Rarefizierung der Augenbrauen und -wimpern (VANKOS u. KAPU; ROOK u. Mitarb.; KOBLENZER u. CHAPLINSKY) beschrieben. Eine narbige Alopecie beobachtete BINAZZI bei seinem 30-jährigen Patienten.

Schweißdrüsen: Die Schweißdrüsenfunktion der an einem Rothmund-Thomson-Syndrom erkrankten Patienten ist meist ungestört. Nur JADASSOHN u. Mitarb. berichten über Fehlen der Schweißsekretion innerhalb der befallenen Hautbezirke bei allgemein herabgesetzter Schweißproduktion.

Histologie der Haut:

Histologische Untersuchungen der Haut wurden durchgeführt von HELLE; VANKOS u. KAPU; KOBLENZER u. CHAPLINSKY; BECKER u. LINDSAY; TAYLOR; ROSCHLAU; REHTIJÄRI; SCHIRREN u. NASEMANN; LEPARD; BARREIRO u. Mitarb.; BINAZZI; VILANOVA u. Mitarb.; BRAUN u. UNGER sowie EL-NASR u. Mitarbeitern.

Über Atrophie der Epidermis berichten VANKOS u. KAPU; REHTIJÄRI; VILANOVA u. Mitarb.; BRAUN u. UNGER sowie EL-NASR u. Mitarb., während von BARREIRO u. Mitarb. eine Atrophie aller Schichten gefunden wurde.

Weiterhin werden Hyperkeratose (TAYLOR; SCHIRREN u. NASEMANN; VANKOS u. KAPU; VILANOVA u. Mitarb.; EL-NASR u. Mitarb.), Parakeratose (EL-NASR u. Mitarb.), Akanthose (VILANOVA u. Mitarb.), Verbreiterung des Stratum granulosum (SCHIRREN u. NASEMANN), Vakuolisierung (VANKOS u. KAPU), vermehrter Pigmentgehalt (REHTIJÄRI; SCHIRREN u. NASEMANN; EL-NASR u. Mitarb.) sowie Spongiose und Degeneration (EL-NASR u. Mitarb.) der Basalschicht beschrieben.

Die Epidermis-Cutis-Grenze war abgeflacht bei den Patienten von VANKOS u. KAPU und BRAUN u. UNGER.

Im Bereich des oberen Coriums ist meist eine deutliche Erweiterung der Gefäße mit perivaskulären Infiltraten (Lympho- und Histiocyten sowie vereinzelt Chromatophoren) vorhanden.

Hyalinisierung des oberen Cutisabschnittes (LEPARD), mehr oder weniger deutliche Anhäufung von Melanophoren (REHTIJÄRI; LEPARD) und Oedem der Cutis (HELLE; VILANOVA u. Mitarb.) werden nur selten beobachtet.

Die pathologischen Veränderungen des Bindegewebes sind nicht signifikant. Es werden vereinzelt Verdünnung (BRAUN u. UNGER), Hyperplasie (VILANOVA u. Mitarb.) sowie degenerative Prozesse der Kollagenfasern (BINAZZI) beschrieben. BARREIRO u. Mitarb.

fanden bei einem neugeborenen Kinde, das typische poikilodermieartige Hautveränderungen aufwies, fibrosklerotische Veränderungen in den unteren Cutisabschnitten.

Das elastische Bindegewebe ist in den meisten Fällen unverändert. Fragmentierung und unregelmäßige Anordnung der elastischen Fasern wurde bei dem Patienten von EL-NASR u. Mitarb. gefunden, während BRAUN u. UNGER eine Verdickung der einzelnen Fasern beobachteten.

HELLE fand bei seiner Patientin in allen Schichten vermehrte Metachromasie.

Hautanhangsgebilde: Vereinzelt wird über verminderte Anzahl der Haarfollikel (BRAUN u. UNGER) sowie Fehlen (VILANOVA u. Mitarb.) oder verringerte Zahl der Talgdrüsen (ROSCHLAU) berichtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die histologischen Veränderungen beim Rothmund-Thomson-Syndrom so unspezifisch sind, daß sich hieraus allein die Diagnose nicht stellen läßt.

Augensymptome:

Juvenile Katarakte sind ein weiteres Merkmal des Rothmund-Thomson-Syndroms. Sie kommen vorwiegend zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr zur Manifestation und treten, meist im Abstand von wenigen Wochen, beidseitig auf.

Während TAYLOR die Häufigkeit dieses Symptoms mit 52 % angibt, wurde bei den hier gesichteten Schrifttumsfällen sechsmal Kataraktbildung beobachtet (KOBLENZER u. CHAPLINSKY; ROSTENBERG u. Mitarb.; LEPARD; THIERS u. Mitarb.; VILANOVA u. Mitarb.). Unter diesen 6 Patienten befinden sich 2 Fälle, die von SEXTON bereits 1954 publiziert wurden, zu dieser Zeit jedoch noch frei von Augensymptomen waren.

Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, daß von den 22 Patienten, die keinerlei Linsentrübung zeigten, 9 Kinder unter 6 Jahre alt waren, also das für die Manifestation typische Alter noch nicht erreicht beziehungsweise noch nicht überschritten hatten.

Die Entwicklung der Katarakte erfolgt rasch, meist innerhalb einiger Tage bis weniger Wochen. Nach Ansicht von JONES (ROSTENBERG, JONES u. MEAGHER) beginnt die Trübung im embryonalen Anteil der Linse und breitet sich von dort über die anderen Linsenanteile aus. Bei einem unter ständiger Kontrolle stehenden, 5-jährigen Patienten von LEPARD lag zwischen den ersten Anzeichen (beginnende speicherartige Trübung im Äquatorbereich und im hinteren subcapsulären Teil) bis zur vollständigen Trübung ein Zeitraum von 6 Wochen. LEPARD weist außerdem darauf hin, daß während dieser Zeit die Hautveränderungen von intensiverem Rot und damit deutlicher sichtbar waren als davor und danach.

An weiteren Augenveränderungen wurde zweimal (BECKER u. LINDSAY; GOLD) ein Kolobom des rechten Auges gefunden.

Skelettveränderungen:

Skelettmißbildungen beziehungsweise Störungen der Knochenentwicklung werden beschrieben als Mikrocephalie (GOLD), Makrocephalie mit unregelmäßiger Verdünnung des knöchernen Schädeldaches (HELLE), Lückenschädel (BRAUN u. UNGER), Spina bifida (ROSTENBERG u. Mitarb.; ROOK u. Mitarb.) und Strukturveränderungen (Cystenbildung, fibröse Dysplasie, Sklerosierungszone(n)) im Bereich der Extremitätenknochen (TAYLOR; BRAUN u. UNGER; ROSCHLAU).

Häufigstes Merkmal sind jedoch Verkürzungen der Finger und Zehen (BECKER u. LINDSAY; HELLE; VANKOS u. KAPU; ROOK u. Mitarb.; THIERS u. Mitarb.; BRAUN u. UNGER) sowie teilweises Fehlen oder Hypoplasie von Phalangen oder Metacarpalia (HELLE; ROOK u. Mitarb.; VANKOS u. KAPU; GOLD).

Außerdem werden vereinzelt Syndaktylie (BECKER u. LINDSAY), Verkümmern der Handwurzelknochen (TAYLOR), Verkürzung (GOLD) oder Verbiegung (ROSCHLAU; ROOK u. Mitarb.) einzelner langer Röhrenknochen, das Fehlen eines Schlüsselbeins (GOLD), die Bildung von Protuberanzen an den Innenflächen der Mittelhandknochen (THIERS u. Mitarb.) sowie Störungen der Zahnanlagen (BRAUN u. UNGER) und der Zahnentwicklung (EL-NASR u.

Mitarb.; ROOK u. Mitarb.) beobachtet.

ROSCHLAU beschreibt erstmalig das Vorliegen einer Osteogenesis imperfecta tarda in Kombination mit einem Rothmund-Thomson-Syndrom. Es handelte sich hier um einen bereits 1955 von HABERMANN u. FLECK untersuchten, damals 6 Jahre alten Knaben mit Strukturveränderungen an Meta- und Epiphysen der langen Röhrenknochen (Störungen der enchondralen Ossifikation) und Verbiegung der rechten Tibia. Nach mehrfachen Knochenbrüchen im Bereich des rechten Unter- und Oberschenkels sowie des rechten Unterarms wurde wegen Sarkombildung im Frakturbereich des rechten Femur eine Oberschenkelamputation durchgeführt. Kurze Zeit später kam das inzwischen 12 Jahre alte Kind, bei dem es zur Ausbildung von Lungenmetastasen gekommen war, ad exitum. Die histologische Untersuchung des amputierten Beines ergab neben einem unreifzelligen Sarkom das typische Bild einer Osteogenesis imperfecta tarda.

Auch bei Durchsicht der Schrifttumsfälle von Osteogenesis imperfecta tarda fand ROSCHLAU keine Kombination mit einem Rothmund-Thomson-Syndrom.

Endokrine Störungen:

Hypogonadismus kommt als ovarielle Dysfunktion (ROOK u. Mitarb.), Kryptorchismus (KERDEL-VEGAS u. GORDON; ROOK u. Mitarb.) und Sterilität der Merkmalsträger vor. Spärlicher Bartwuchs

(VILANOVA u. Mitarb.) sowie geringe oder fehlende Achsel- und Schambehaarung, die an anderer Stelle bereits erwähnt wurden, sind ein weiteres Zeichen endokriner Störung.

Wie häufig bei den an einem Rothmund-Thomson-Syndrom erkrankten Patienten Sterilität vorliegt, läßt sich an Hand der hier gesichteten Schrifttumsfälle nicht beurteilen, da es sich vorwiegend um Kinder oder jugendliche Patienten handelt. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung über 21 Jahre alt, und nur der 37-jährige Merkmalsträger von REHTIJÄRI hat 3 Kinder, die wiederum alle an einem Rothmund-Thomson-Syndrom leiden.

Als Diskussionsbeitrag (CURTIS u. STAFF) weist SEXTON darauf hin, daß von seinen 4 Patienten , die sich im Erwachsenenalter befanden, 3 steril waren, während eine Frau im Alter von 21 Jahren ein Kind bekam, jedoch danach erfolgte bei ihr keine Menstruation mehr.

Auch die von ROTHMUND erstmals untersuchten Fälle, die später von anderen Autoren nachuntersucht wurden, blieben mit Ausnahme einer Patientin (13 Kinder) kinderlos.

Der bei etwa der Hälfte der Patienten zu beobachtende Kleinwuchs mit kleinen Händen und Füßen könnte für eine endokrine Dysfunktion (Hypopituitarismus) sprechen, hormonale Störungen fehlen jedoch.

Als weitere Symptome werden von KORTING diabetische Stoffwechsellage und von ROOK u. Mitarb. Schilddrüsen-Unterfunktion erwähnt.

Vereinzelte werden im Zusammenhang mit dem Rothmund-Thomson-Syndrom außerdem herabgesetzte Intelligenz (HELLE; GOLD; ROSTENBERG u. Mitarb.) und Rigidität der Extremitäten (WARIN) beschrieben. Bei der Patientin von BECKER u. LINDSAY war die Zunge kurz und dick, im Falle von GRUPPER u. ZELLER mit Narben bedeckt.

An pathologischen Laboratoriumsbefunden wurden beobachtet: Vermehrung der Alpha₂-Globulinfraktion (TAYLOR; BRAUN u. UNGER), Erhöhung der Serumlipide sowie vermehrte Kreatin- und Beta-amino-isobuttersäure-Ausscheidung (REHTIJÄRI).

SCHIRREN u. Mitarb. (1964) weisen auf die Notwendigkeit hin, bei allen Patienten mit typischem Hauterscheinungsbild die Aminosäurenausscheidung im Urin zu überprüfen, da neuerdings (NIEBAUER 1963) Fälle von Hartnup-Syndrom beobachtet wurden, deren Hautveränderungen denen bei Rothmund-Thomson-Syndrom gleichen (s. Differential-Diagnose).

Maligne Tumoren:

Ob bei den Patienten mit Rothmund-Thomson-Syndrom gegenüber der Gesamtbevölkerung gehäuft maligne Tumoren vorkommen, ist wegen der Jugendlichkeit der meisten Patienten nicht sicher zu beurteilen.

Bei den hier gesichteten Schrifttumsfällen findet sich einmal

ein Sarkom des Oberschenkels (ROSCHLAU). Bei der Patientin von CUNNINGHAM, die im Alter von 15 Jahren ad exitum kam, wurden bei der Autopsie neben Vergrößerung der Milz und der thorakalen und abdominellen Lymphknoten Tumoren in der Leber gefunden. Aus dem histologischen Bild konnte die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden, am ehesten handelte es sich um eine Lymphogranulomatose.

Ergänzend sei noch erwähnt, daß sich bei der Nachuntersuchung zweier Patienten im Alter von 91 beziehungsweise 92 Jahren (durch SEXTON) bei beiden ein Plattenepithelcarcinom fand (CURTIS u. STAFF).

Verlauf und Therapie:

Im allgemeinen ist das Bild der poikilodermieartigen Veränderungen etwa im 4. bis 6. Lebensjahr voll ausgeprägt und bleibt dann stationär. Dabei ist die Ausdehnung durchaus unterschiedlich, in einzelnen Fällen ist beispielsweise nur das Gesicht befallen, es kommt hier in späteren Jahren nicht mehr zu einer Ausbreitung auf den übrigen Körper.

Der 37-jährige Patient von REHTIJÄRI gab an, daß bei ihm die Hauterscheinungen nach der Pubertät deutlich an Intensität abgenommen hätten.

Im höheren Alter scheint gegenüber der vorher meist verdünnten und uneingeschränkt abhebbaren Haut mehr ein straff-atrophischer,

selten sogar ein sklerodermieähnlicher Aspekt in den Vordergrund zu treten (KORTING).

Nur ausnahmsweise verläuft die Krankheit in Schüben. So beschreiben BECKER u. LINDSAY immer wieder auftretende Attacken von Rötung und Schwellung, verbunden mit einem Gefühl des Brennens in den betroffenen Hautbezirken bei ihrer 21-jährigen Patientin. Hier trat außerdem eine Verstärkung der Symptome bei Einwirkung von Wärme oder Kälte auf.

Die Lebenserwartung scheint im allgemeinen bei diesen Patienten nicht herabgesetzt zu sein. Zu berücksichtigen wäre in diesem Zusammenhang allerdings die Frage nach der Häufigkeit maligner Tumoren, die hier aus bereits erwähnten Gründen nicht beantwortet werden kann.

Die Therapie des Rothmund-Thomson-Syndroms beschränkt sich auf den jeweiligen Symptomen entsprechende Maßnahmen wie Kataraktoperation oder orthopädische Behandlung bei Skelettveränderungen.

Über eine Beeinflussung der Hauterscheinungen berichten nur THIERS u. Mitarb., die nach Gaben von "Sitostérol" eine gewisse Abblassung der pathologisch veränderten Hautbezirke sahen.

Aetiologie und Pathogenese:

In aetiologisch-pathogenetischer Hinsicht ergeben sich gegenüber dem bisher bekannten Wissen keine neuen Gesichtspunkte.

TAYLOR fand bei Auswertung des bis 1957 bekannten Krankenguts in 70 % der Fälle familiäres Auftreten.

In den in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten wird von ROSCHLAU; REHTIJÄRI sowie WARIN die Erkrankung mehrerer Mitglieder einer Familie beschrieben.

Außerdem wird von den meisten Autoren auf die Bedeutung enger Blutsverwandtschaft der Eltern hingewiesen und ein recessiv-autosomaler Erbgang für wahrscheinlich gehalten.

Die Patienten von ROSCHLAU sowie EL-NASR u. Mitarb. gingen jeweils aus einer Vetternehe hervor.

Die bereits 1955 von HABERMANN u. FLECK zur Diskussion gestellte und neuerdings in der Arbeit von ROSTENBERG u. Mitarb. wieder erwähnte Möglichkeit einer durch äußere Einflüsse, eventuell eine Virusinfektion in der Frühschwangerschaft hervorgerufene Keimschädigung als Ursache des Rothmund-Thomson-Syndroms sei hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Über eine Erkrankung während der Schwangerschaft berichten nur VANKOS u. KAPU (Ovarialcystenoperation) und GOLD (Virushepatitis).

Differential-Diagnose:

Für die Differentialdiagnose sind von Bedeutung das Werner-Syndrom, die Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole-Rauschkolb-Toomay), das Bloom-Syndrom sowie in Ausnahmefällen das Hartnup-Syndrom.

Werner-Syndrom:

Bei diesem bereits ausführlich beschriebenen Krankheitsbild treten die Hautveränderungen meist erst nach der Pubertät auf. Kataraktbildung ist ebenso wie beim Rothmund-Thomson-Syndrom ein weiteres charakteristisches Merkmal, jedoch kommt es hier erst im 3. Lebensjahrzehnt zur Manifestation.

Den Hauterscheinungen fehlt im allgemeinen der marmorierte Aspekt, im Vordergrund steht eine sklerodermieähnliche Atrophie der Haut. Die Veränderungen beginnen an den unteren Extremitäten, die durch Atrophie des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur wesentlich zum Gesamterscheinungsbild der Merkmalsträger beitragen.

Das voll ausgeprägte Krankheitsbild dürfte keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bereiten.

Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole-Rauschkolb-Toomay) :

Hier treten poikilodermische Veränderungen über Gesicht, Hals und Brust, seltener an Händen und Füßen auf.

Zur Manifestation dieser Erscheinungen kommt es im Gegensatz zum Rothmund-Thomson-Syndrom erst zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr. Außerdem treten leukoplakische Umwandlungen der Schleimhäute, Oesophagusstörungen, Hypogenitalismus, Hypradenie, Milzvergrößerung und vor allem Störungen des hämatopoetischen Systems auf (KORTING).

Bloom-Syndrom:

Es handelt sich hierbei um ein bisher nur selten beobachtetes Krankheitsbild mit "an Lupus erythematodes erinnernden congenital-teleangiektatischen Erythemen bei Zwergen" (BLOOM). Neben atrophisierenden Erythemen, vornehmlich über Nase und Jochbeinen mit Teleangiektasien und follikulären Hyperkeratosen findet sich Kleinwuchs und vorzeitige Alterung bei den Merkmals-trägern.

Einzelne Autoren (VILANOVA u. Mitarb.; BARREIRO u. Mitarb.) halten dieses Krankheitsbild und das Rothmund-Thomson-Syndrom für identisch.

Hartnup-Syndrom:

Die Hautveränderungen sind bei diesem Syndrom in den meisten Fällen pellagraähnlich. Ausnahmsweise treten jedoch wenige Monate nach der Geburt poikilodermieartige, dem Rothmund-Thomson-Syndrom sehr ähnliche und in der Lokalisation übereinstimmende Hauterscheinungen auf. Beide Krankheitsbilder können also das gleiche äußere Erscheinungsbild hervorrufen.

Wesentliches Unterscheidungsmerkmal ist die für das Hartnup-Syndrom signifikante, beim Rothmund-Thomson-Syndrom immer fehlende, pathologische Aminoacidurie.

Zusammenfassung:

Seit dem Jahre 1958 sind gegenüber dem bis dahin bekannten Wissen die folgenden neuen Gesichtspunkte hinzugekommen:

Erstmals wird eine Kombination von Rothmund-Thomson-Syndrom und Osteogenesis imperfecta tarda beschrieben (Fall ROSCHLAU). Bei diesem Patienten trat nach mehrfachen Knochenbrüchen ein Sarkom an einer Frakturstelle des rechten Oberschenkels auf.

Hervorgehoben sei weiterhin die gehäuft vorkommende und erst in den letzten Jahren durch Nachuntersuchungen inzwischen erwachsener Patienten festgestellte Sterilität der Merkmalsträger (Fälle von SEXTON sowie von verschiedenen Autoren nachuntersuchte Fälle von ROTHMUND).

Zweimal wurde ein letaler Ausgang beobachtet (Fälle von ROSCHLAU und CUNNINGHAM). Bei beiden Patienten führten letztlich maligne Tumoren (Sarkom, Lymphogranulomatose) zum Tode.

Weder in therapeutischer noch in aetiologisch-pathogenetischer Hinsicht ergaben sich bisher neue Aspekte.

SCLEROEDEMA ADULTORUM BUSCHKE

Geschichtliches:

Erste Beschreibungen dieses Krankheitsbildes gehen auf CURZIO (1775) und PIFFARD (1876) zurück.

Den Namen Scleroedema adultorum prägte ABRAHAM BUSCHKE, der in einer Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft im Jahre 1900 einen 44-jährigen Patienten vorstellte, an dem er fast die gesamte Symptomatik dieser Erkrankung darlegte, die dann im Jahre 1927 von ihm und OLLENDORF noch vervollständigt wurde.

Seit dem Jahre 1900 sind etwa 220 Fälle von Scleroedema adultorum in der Weltliteratur veröffentlicht worden.

Einfluß von Alter, Geschlecht und Geographie auf die Manifestation:

Das Scleroedema adultorum kann in jedem Lebensalter auftreten, jedoch waren bei dem bisher bekannten Krankengut über 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung unter 20 Jahre alt.

Eine weitere Häufung der Fälle findet man zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr.

Dabei erkrankt das weibliche Geschlecht häufiger als das männliche und zwar im Verhältnis 3 : 2.

Auffallend ist die relativ hohe Zahl dieser Patienten in den Räumen Schlesien und Berlin sowie in den Ländern Österreich, Ungarn und Frankreich (REICHENBERGER).

Allgemein kann man sagen, daß die Krankheit nach dem 2. Weltkrieg seltener geworden ist. Sicherlich spielt dabei die Antibiotikatherapie eine gewisse Rolle, die zwar keinen direkten Einfluß auf die pathologischen Veränderungen des Scleroedema adutorum zu haben scheint, aber durch rasche Ausheilung der vorangehenden Infektionskrankheit dessen Ausbruch verhindern könnte.

Als signifikanten Faktor bezeichnen PASCHER u. KANTOR die Tatsache, daß das Scleroedema adutorum meist während der kalten Jahreszeit zur Manifestation kommt.

Vorangehende Erkrankungen und Prodromalerscheinungen:

In etwa 85 - 90 % der Fälle geht dem Scleroedema adutorum eine Infektionskrankheit voraus. Dabei handelt es sich vorwiegend um Infektionen der oberen Atemwege, aber auch Otitis media, Masern, Scharlach, akutes rheumatisches Fieber und Harnwegsinfekte

sind unter anderem als vorangehende Krankheiten beschrieben worden.

Als Erreger konnten in ca. der Hälfte der Fälle β -haemolysierende Streptokokken nachgewiesen werden.

Bei dem 70-jährigen Patienten von WORINGER u. Mitarb. kam es zwei Monate nach einem Unfall (Clavicularfraktur) zur Manifestation eines Sklerooedems.

Der Beginn der Hautveränderungen liegt etwa eine Woche bis zwei Monate nach Auftreten der vorangehenden Erkrankung.

Als Prodromalerscheinungen können subfebrile Temperatur, Myalgien, Übelkeit, Kopfschmerzen und Mattigkeit vorkommen, meist sind die subjektiven Beschwerden jedoch gering oder fehlen ganz.

Makroskopische Hautveränderungen:

Die Veränderungen beginnen fast ausschließlich am Hals oder im Gesicht und breiten sich von dort innerhalb einiger Tage bis mehrerer Wochen symmetrisch über Schultern, Arme, Thorax, seltener auch auf Gesäß und Beine aus. Dabei bleiben Hände und Füße ebenso wie Genitalien und Mamillen in der Regel frei. Nur einmal wurde bei dem hier gesichteten Schrifttum eine geringe Induration der Handrücken gefunden (CURTIS u. SHULAK). Das äußere Bild zeigt häufig eine wachsartige, gelblich-braune,

ausnahmsweise auch violett gefärbte Veränderung der erkrankten Hautbezirke. Besonders das Gesicht erscheint geschwollen und durch das Fehlen jeglicher Faltenbildung ausdruckslos.

Pigmentverschiebungen, Teleangiektasien und Atrophien fehlen. Auch muß das Auftreten eines generalisierten, erythematösen Exanthems (CURTIS u. SHULAK) ebenso wie das Vorkommen von hyperpigmentierten, verrukösen Bezirken im Bereich der erkrankten Haut (PASCHER u. KANTOR) als Ausnahme betrachtet werden.

In manchen Fällen sind die pathologischen Veränderungen bei der Inspektion nicht erkennbar, erst bei der palpatorischen Untersuchung werden diffuse, bretharte Infiltrationen der tieferen Hautschichten deutlich. Die Haut ist nicht in Falten abhebbar und zeigt bei Anspannung eine mehr oder weniger gut sichtbare trabekelartige Felderung, auf Druck jedoch keine Dellenbildung.

Die Indurationen gehen meist fließend in die klinisch gesunde Haut über. Scharf begrenzte, plaquesartige Einlagerungen werden nur selten beobachtet (BAZEX u. Mitarb.).

Die infiltrierte und verhärtete Haut, die den Oberkörper manchmal wie ein Panzer umgibt, kann Bewegungseinschränkungen unterschiedlichen Grades hervorrufen. Im Bereich des Thorax kann dadurch die Atmung behindert werden, so daß es zu dyspnoischen Erscheinungen, besonders bei Belastung kommen kann.

Auch die Augenlider können verdickt und verhärtet sein, wodurch

das völlige Schließen der Augen unmöglich wird (BRADFORD u. Mitarb.; ROBINOW; PASCHER u. KANTOR; CURTIS u. SHULAK).

Von verschiedenen Autoren (ROBINOW; PASCHER u. KANTOR; BRADFORD u. Mitarb.) wurde eine Behinderung des Mundöffnens beobachtet. Diese Störung kann einerseits auf der Straffheit der Haut der Mundgegend beruhen, andererseits auf einer Einschränkung der Beweglichkeit der Kiefergelenke.

Als weiteres Symptom sind von PASCHER u. KANTOR sowie CURTIS u. SHULAK Sprachstörungen beschrieben worden, die durch eine Vergrößerung der Zunge hervorgerufen wurden.

Es sei hier noch auf vereinzelte Beobachtungen wie Neigung zu Keloidbildung (FLEISCHMAJER u. LARA) und Überempfindlichkeit gegen Sonnenlicht (PASCHER u. KANTOR) bei Sklerodempatienten hingewiesen.

Erwähnenswert sind auch die Transplantationsversuche von CURTIS u. SHULAK, die ein im Durchschnitt 5 mm großes Hautstück aus der erkrankten Nackenhaut in das klinisch gesunde Gebiet der Wadenhaut einsetzten und von dort ein ebenso großes Transplantat auf die Nackenhaut übertrugen. Während das in die Wadenhaut eingepflanzte Hautstück zwar sklerodematös blieb, jedoch anheilte, wurde das in die pathologisch veränderte Nackenhaut transplantierte Gewebe nekrotisch und stieß sich ab.

Pathologische Veränderungen der Hautanhangsgebilde sowie

Sensibilitätsstörungen finden sich bei Scleroedema adutorum im allgemeinen nicht. Nur von REICHENBERGER wurde eine Herabsetzung der Kältesensibilität beobachtet.

Histologische, histochemische und biochemische Untersuchungen:

Histologische Untersuchungen der Haut wurden durchgeführt von TELLER u. VESTER; RENKIN; NELSON; WORINGER u. Mitarb.; BREHM u. CABRE; COLVER u. Mitarb.; GREENBERG u. Mitarb.; ROBINOW; REICHENBERGER; FLEISCHMAJER u. LARA; CURTIS u. SHULAK; DOMONKOS; BRADFORD u. Mitarb. sowie PASCHER u. KANTOR.

Im Bereich der Epidermis werden außer gelegentlicher Vermehrung des Pigmentgehaltes der Basalschicht (REICHENBERGER) und leichter Verbreiterung der Hornschicht (FLEISCHMAJER u. LARA; PASCHER u. KANTOR) keine wesentlichen Veränderungen gefunden.

Perivaskuläre Infiltrate in den oberen Abschnitten der Cutis, die vorwiegend aus Lymphocyten, Histiocyten, Mastzellen und Fibroblasten bestehen, werden fast bei allen Patienten beobachtet, während Dilatation der Gefäße (FLEISCHMAJER u. LARA; PASCHER u. KANTOR) und oedematöse Schwellung der Adventitia der Venenwände (REICHENBERGER) nur vereinzelt vorkommen.

In den mittleren und tieferen Cutisabschnitten sind die Bindegewebsfibrillen oedematös aufgelockert, die interfibrillären Räume meist deutlich verbreitert. Gelegentlich werden die Kollagenfibrillen ungleichmäßig angeordnet und an ihren Enden

aufgefasert gefunden (CURTIS u. SHULAK).

Die Elastica zeigt im allgemeinen normale Verhältnisse.

Veränderungen der Hautanhangsgebilde werden ebenfalls nicht beobachtet.

Die histochemischen Untersuchungen führten zu folgenden

Ergebnissen:

In den interfibrillären Räumen, teilweise auch in den Kollagen-fibrillen selbst, wird eine schleimartige Substanz gefunden, die sich mit Kresylechtviolett und Alcian-blau anfärbt und bei Toluidin-blau-Färbung Metachromasie zeigt. Diese Metachromasie weist auf eine Vermehrung der sauren Mucopolysaccharide hin, zu denen Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure und Heparin gehören. Bereits 1954 ist diese metachromatische Substanz von BRAUN-FALCO als Hyaluronsäure identifiziert worden (KORTING). Die Untersuchungen von BREHM u. CABRE; REICHENBERGER; FLEISCHMAJER u. LARA sowie PASCHER u. KANTOR, die in mit Hyaluronidase vorbehandelten Schnitten kein metachromatisches Material mehr nachweisen konnten, bestätigen die Ergebnisse von BRAUN-FALCO.

In diesem Zusammenhang wird von FLEISCHMAJER u. LARA sowie CURTIS u. SHULAK die Auffassung vertreten, daß für die Hyaluronsäureproduktion die Fibroblasten verantwortlich sind, die nach Meinung von CURTIS u. SHULAK durch einen unspezifischen Reiz zu vermehrter Neubildung von Hyaluronsäure angeregt werden. Als Bestätigung ihrer Theorie werten FLEISCHMAJER u. LARA die

unterschiedlichen Befunde an ihren zwei Patienten.

Im Fall 1 fanden sie wesentlich größere Mengen von meta-chromatischem Material als im Fall 2, wobei auch die Zahl der Fibroblasten im ersteren deutlich höher war als im zweiten.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß die Vermehrung der Hyaluronsäure beim Scleroedema adutorum Buschke, zumindest in gewissen Stadien, heute als gesichert gelten kann, obwohl die oben angeführten Untersuchungsergebnisse nicht von allen Untersuchern bestätigt werden konnten. Dies liegt vermutlich an der mangelnden Berücksichtigung des jeweiligen Stadiums, da mit Sicherheit der Grad der Induration der Haut eine Rolle spielt. Außerdem können auch unterschiedliche Fixationsmethoden zu voneinander abweichenden Ergebnissen führen.

Biochemische Untersuchungen sind von FLEISCHMAJER u. LARA bei zwei Patienten durchgeführt worden. Dabei fanden sie den Wassergehalt völlig normal. Die Kollagenmenge, die durch Messungen des Hydroxyprolins bestimmt wurde, war deutlich vermindert.

Die Erhöhung der Hexosaminwerte bestätigte die Vermehrung der sauren Mucopolysaccharide, während durch den normalen Gehalt an Hexosen eine Vermehrung der neutralen Polysaccharide ausgeschlossen werden konnte. Ebenfalls normale Werte ergab die Messung des Tyrosins. Daraus ergibt sich, daß die

nichtkollagenen Proteine nicht vermehrt sind.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Haut:

TELLER u. VESTER berichten über elektronenmikroskopische Untersuchungen bei einer zwei Monate zuvor erkrankten, 52-jährigen Patientin. Zur Bestimmung der Fibrillendicke wurden je 500 Einzelmessungen an Präparaten der ausgeprägt sklerodematösen Rückenhaut und der nur gering veränderten Gesäßhaut durchgeführt. Gemessen wurden je 250 Kollagenfibrillen aus der Zentrifugatmasse sowie aus dem Zentrifugatüberstand.

Die Ergebnisse zeigen keine wesentlichen Differenzen zwischen den graduell unterschiedlich erkrankten Hautproben. In beiden Fällen sind vermehrt dünnere Kollagenfibrillen als in gesunder Haut vorhanden.

In den Fibrillenbildern des Zentrifugatüberstandes findet sich eine erhöhte Anzahl kleinfrakturerter, scharfbogig verlaufender Fibrillen mit schrägen Bruchlinien. Außerdem ist reichlich Kittsubstanz vorhanden, die die Fibrillen mantelförmig umgibt oder zipfelig adhaerent ist.

In den Bildern der Zentrifugatmasse überwiegen lange und gestreckt verlaufende Fibrillen, die durch die interfibrilläre Kittsubstanz meist bündelartig zusammengefaßt werden. Im Vergleich dazu ist gesunde Haut gekennzeichnet durch weitgehend kittsubstanzfreie, meist engbogig verlaufende Fibrillen mit

deutlicher Periodizität.

Die Untersucher sind der Auffassung, daß aus den Bruchstellen der Fibrillen Skleroproteidsubstanz an die Kittsubstanz abgegeben wird und daß dadurch die Verdünnung der Fibrillen, insbesondere an neu erkrankter Haut, zu erklären ist. In der über längere Zeit pathologisch veränderten Haut sei dagegen eine fibrilläre Neubildung dafür mitverantwortlich.

Die Kittsubstanz findet sich in der erkrankten Haut wesentlich vermehrt, das elektronenmikroskopische Bild erinnert an das von GROSS beschriebene elektronenoptische Bild der Hyaluronsäure.

Muskulatur:

Die Muskulatur kann, je nach Schwere des Krankheitsbildes, ebenfalls pathologische Veränderungen zeigen.

So lag bei dem Patienten, über den BREHN u. CABRE aus der Mainzer Hautklinik berichten, eine muskuläre Versteifung im Nacken-Schulterbereich vor, die allmählich zunahm. Im EMG fanden sich Zeichen einer myogenen Parese im Sinne einer "Myositis". Während eine pathologische Erhöhung der muskelcharakteristischen Fermente mit Ausnahme der S G O T nicht feststellbar war, ließ sich eine gegenüber der Norm deutlich erhöhte Kreatinausscheidung nachweisen.

PASCHER u. KANTOR fanden bei ihrem 9-jährigen Patienten ebenfalls

eine vermehrte Kreatin- sowie verminderte Kreatininausscheidung. Diese Befunde sprechen für eine muskuläre Beteiligung, obwohl im letzteren Fall klinische Erscheinungen fehlten und das EMG keine pathologischen Abweichungen zeigte.

Ebenso wie die Skelettmuskeln können auch die Augenmuskeln mit ergriffen werden, so daß es zu einer Behinderung der Augenbewegungen kommen kann (ROBINOW).

Daß eine deutlich vorhandene Muskelschädigung nicht in jedem Fall mit Funktionsstörungen einhergehen muß, zeigen elektromyographische Untersuchungen von REICHENBERGER, die bei einem 46-jährigen Patienten sehr grobe Zeichen einer Muskelbeteiligung feststellten, obwohl eine merkliche Bewegungseinschränkung nicht vorhanden war.

Im histologischen Bild der Muskulatur (BREHM u. CABRE; REICHENBERGER) zeigen sich ähnliche Veränderungen wie in der skler-oedematös veränderten Haut. Von BREHM u. CABRE wird eine zellige Infiltration des interstitiellen Bindegewebes sowie eine die einzelnen Muskelbündel auseinanderdrängende Masse gefunden. An den Myofibrillen selbst sind dagegen keine speziellen Veränderungen festzustellen, die Muskelparenchymzellen zeigen keine cytologischen Anomalien, die Querstreifung ist gut erhalten.

REICHENBERGER berichtet jedoch über ausgedehnte myolytische Veränderungen der Muskelfasern bei dem oben bereits erwähnten Patienten. Eine Querstreifung der Muskelbündel ist hier nicht mehr erkennbar. Außerdem wurden zellige Infiltrate gefunden,

die aus Lymphocyten, Fibroblasten und einigen Mastzellen bestehen und mantelförmig um die noch nicht zerfallenen Muskelfasern angeordnet sind.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen stehen die histopathologischen Veränderungen weder in irgendeinem Verhältnis zu den subjektiven Beschwerden, noch sind sie abhängig von den objektiven klinischen Erscheinungen, die bei dem Patienten von BREHM u. CABRE sehr deutlich vorhanden waren, im Fall von REICHENBERGER jedoch fast völlig fehlten.

Weitere klinische Symptome:

Neben Haut- und Muskelveränderungen kommt es beim Scleroedema adultorum am häufigsten zu einer Mitbeteiligung des Herzens. Bei einer Reihe von Patienten (FLEISCHMAJER u. LARA; ROBINOW; CURTIS u. SHULAK; BREHM u. CABRE) finden sich im EKG Veränderungen im Sinne einer Myokardschädigung. Weiterhin können Tachykardie (FLEISCHMAJER u. LARA) sowie diastolischer Galopprrhythmus (ROBINOW) auftreten. LELONG u. Mitarb. beschreiben diese pathologischen Erscheinungen als echte sklerodematöse Myokardbeteiligung mit oedematöser interstitieller Infiltration, die die Myofibrillen auseinanderdrängt. Diese Befunde stimmen mit den beiden bisher vorliegenden Autopsieberichten (LEINWAND 1951; CURTIS u.

SHULAK 1965) überein. In beiden Fällen waren die Herzmuskelfasern durch interstitielle Oedeme auseinandergedrängt, CURTIS u. SHULAK berichten außerdem über eine teilweise Schwellung und Degeneration der Muskelfasern.

Im allgemeinen bessern sich die Herzveränderungen gleichzeitig mit dem Rückgang der Hautinduration, es kommt zu einer völligen Normalisierung des EKG-Befundes, und auch die subjektiven Beschwerden verschwinden. Mit einer dauerhaften Schädigung ist nicht zu rechnen.

An weiteren klinischen Symptomen sind pleurale, perikardiale und peritoneale Ergüsse beschrieben worden (KORTING), die hauptsächlich bei Erwachsenen vorkommen können, bei Kindern jedoch eine ausgesprochene Seltenheit darstellen. ROBINOW berichtet über eine 15-jährige Patientin mit skleroedematösen Veränderungen im Bereich des Halses und der Schultern, die seit über einem Monat über Kurzatmigkeit klagte und bei der bei der Durchuntersuchung bilaterale pleurale Ergüsse sowie Ascites gefunden wurden.

Bei dem Patienten von REICHENBERGER trat mit Beginn der Hauterscheinungen eine beidseitige Hydrocele auf. Im histologischen Bild fand sich eine Verdickung der Tunica albuginea, die auf einer oedematösen Verquellung der kollagenen Fasern beruhte. Bei Toluidin-blau-Färbung zeigte sich auch hier deutliche Metachromasie, die in Schnitten mit vorangegangener Hyaluronidase-

Präparation nicht mehr nachzuweisen war.

Seltenere Veränderungen sind neben den bereits erwähnten Sprachstörungen, die auf einer Makroglossie beruhen, auch Schluckbeschwerden (2 Patienten von CURTIS u. SHULAK), die eher auf einer Mitbeteiligung der entsprechenden Muskeln als auf einer Motilitätsstörung des Oesophagus beruhen.

FLEISCHMAJER u. LARA; BRADFORD u. Mitarb. sowie ROBINOW berichten über eine Lebervergrößerung bei ihren Patienten, die weder mit einer Konsistenzvermehrung noch mit funktionellen Störungen verbunden war und sich mit Abklingen der Hauterscheinungen zurückbildete.

Laboratoriumsergebnisse:

Das Blutbild zeigt meist eine Leuko- und Lymphocytose, selten eine Erhöhung der Monocyten (REICHENBERGER).

Auch die BSG ist häufig erhöht (ROBINOW).

An weiteren pathologischen Veränderungen finden sich Grundumsatzerhöhung (REICHENBERGER), Dysproteïnämie (VESEY; REICHENBERGER), vermehrte Kreatinausscheidung (PASCHER u. KANTOR; BREHM u. CABRE), Erhöhung des Serum-Cholesterins (FLEISCHMAJER u. LARA; REICHENBERGER), Verminderung des Serumeisens (REICHENBERGER) sowie deutlich pathologische Werte des Antistreptolysintiters (CURTIS u. SHULAK; ROBINOW; COLVER u. Mitarb.; BRADFORD u. Mitarb.).

Die von BRADFORD u. Mitarb. durchgeführte Liquoruntersuchung zeigte keine Abweichungen von der Norm.

Therapie:

Im Vordergrund der Behandlung stehen lokale durchblutungsfördernde Maßnahmen wie warme Bäder, Heißluft, Massage, Höhen-
sonnenbestrahlungen und ähnliches (REICHENBERGER; PASCHER u.
KANTOR; FLEISCHMAJER u. LARA; CURTIS u. SHULAK; BRADFORD u.
Mitarb.).

Während RENKIN über eine Besserung des Hautbefundes unter Corti-
costeroidtherapie berichtet, sahen REICHENBERGER; ROBINOW sowie
CURTIS u. SHULAK nach Gaben von Prednison keinerlei Veränderun-
gen. Ebenso brachten ACTH und Cortison (BRADFORD u. Mitarb.)
keinerlei Erfolg.

Die kombinierte Behandlung mit Penicillin und Triamcinolon
(CURTIS u. SHULAK) führte nur zu einer vorübergehenden Besse-
rung. Andere Autoren (BRADFORD u. Mitarb.; REICHENBERGER)
berichten über erfolglose Penicillinbehandlung.

Weitere Versuche mit Schilddrüsenextrakten (CURTIS u. SHULAK),
Vitamin-E-Gaben (REICHENBERGER), Testosteron (BRADFORD u.
Mitarb.) waren ebenso ohne jegliche günstige Wirkung wie die
Behandlung mit Nikotinsäure und Paraaminobenzoesäure (CURTIS
u. SHULAK).

WORINGER u. Mitarb. beobachteten ein deutliches Weicherwerden der erkrankten Hautbezirke nach intra- und subkutanen Hyaluronidase-Injektionen, die bei ROBINOW sowie CURTIS u. SHULAK ohne nennenswertes Resultat blieben.

ZUCCARINI berichtet über einen Therapieerfolg nach protrahierter Verabreichung von Natriumsalicylat in Kombination mit Tetracyclin.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es ein Mittel der Wahl bei der Behandlung des Scleroedema adultorum bisher nicht gibt. Die Therapie wird sich nach dem jeweiligen Stadium der Erkrankung und den speziellen Gegebenheiten der Vorkrankheit richten müssen.

Verlauf:

Im allgemeinen ist das Scleroedema adultorum Buschke eine gutartige Krankheit, die gewöhnlich nach einigen Monaten oder nach ein bis zwei Jahren völlig ausheilt.

Es werden jedoch auch Fälle beschrieben, bei denen eine Remission erst nach viel längerer Krankheitsdauer erfolgte. So berichten CURTIS u. SHULAK, daß bei 4 ihrer 8 Patienten nach 3 bis 11 Jahren noch keinerlei Besserung eingetreten war, sowie FLEISCHMAJER u. LARA, bei deren Patienten die Erkrankung 20 beziehungsweise 38 Jahre bestand.

Die Abheilung beginnt gewöhnlich an den Stellen, die zuletzt

befallen wurden und am wenigsten induriert sind. Mit dem Abklingen der Hauterscheinungen kommt es auch zur Rückbildung eventuell bestehender Organveränderungen.

Selten verläuft die Krankheit in mehreren Schüben. So beschreiben CURTIS u. SHULAK den Verlauf bei einer 50-jährigen Patientin, bei der es nach einem Unfall zu erneuter Ausbreitung der noch teilweise vorhandenen Hautinduration kam, die erstmalig auch die unteren Extremitäten miterfaßte. Zum zweiten Rückfall kam es bei ihr zwei Jahre später im Anschluß an eine Halsentzündung. Die Veränderungen waren insbesondere im Mundbereich jetzt so intensiv, daß die Patientin keinerlei Nahrung mehr zu sich nehmen konnte und ihr eine Magenfistel angelegt werden mußte, mit der sie später nach Hause entlassen wurde.

Auch bei einem 7-jährigen Patienten von ROBINOW kam es nach Rückbildung sämtlicher Erscheinungen zu einer erneuten Verhärtung der Haut, die jedoch nach 3 Monaten ausheilte und sich nicht wiederholte.

Vergleicht man den Krankheitsverlauf bei Kindern mit dem erwachsener Patienten (von den hier gesichteten 37 Schriftumsfällen waren 18 Kinder), so findet man bei ersteren eine raschere Rückbildung, die oft auch ohne Behandlung schon nach einigen Wochen einsetzt.

ROBINOW weist darauf hin, daß es bei diesen Patienten nie zu Komplikationen von Seiten der Streptokokkeninfektion kam,

obwohl bei Kindern viel häufiger Streptokokken nachgewiesen wurden als bei Erwachsenen.

Todesfälle, die auf das Scleroedema adultorum zurückzuführen wären, wurden bisher nicht beschrieben. Auch der im Alter von 42 Jahren verstorbene Patient von CURTIS u. SHULAK kam nicht infolge des Skleroedems, sondern durch eine cerebrale Blutung bei jahrelang bestehendem Hochdruck ad exitum.

Aetiologie und Pathogenese:

Das Scleroedema adultorum Buschke ist eine System- beziehungsweise Ablagerungskrankheit ("Mucopolysaccharidose") mit bisher ungeklärter Aetiologie.

Es werden hinsichtlich der Pathogenese sowohl entzündliche, degenerative, allergische und infektiösallergische Reaktionsabläufe als auch infektionstoxische Schädigungen des vegetativen Nervensystems diskutiert.

FLEISCHMAJER u. LARA erwägen eine Hemmung des für den Hyaluronsäure-Abbau verantwortlichen Enzymsystems.

Während CURTIS u. SHULAK eine abnormale Anhäufung von Grundsubstanz, bedingt durch ein Toxin, für möglich halten, stellt ROBINOW die Auffassung zur Diskussion, daß durch direkte Einwirkung eines Bakterientoxins die Kollagenfasern geschädigt werden, so daß aus diesen bestimmte Substanzen austreten können.

Alle diese Erwägungen konnten bisher weder bestätigt noch durch eingehendere Untersuchungen widerlegt werden, so daß sich keine neuen Aspekte ergeben.

Differential-Diagnose:

Für die Differential-Diagnose sind die Sklerodermie und die Dermatomyositis von Bedeutung, während das Sclerema neonatorum und das Myxoedem zwar ein ähnliches äußeres Erscheinungsbild zeigen können, aber kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Sklerodermie:

Im oedematösen Anfangsstadium kann die Sklerodermie dem Scleroedema adultorum ähnlich sein, doch fehlt hier eine vorangehende Infektionskrankheit, während oft eine initiale Raynaud-Symptomatik vorliegt. Atrophische Veränderungen, Hyperpigmentation und Akrosklerose, die im weiteren Verlauf der Sklerodermie auftreten, werden beim Skleroedem nicht beobachtet, wie überhaupt bei letzterem im Gegensatz zur Sklerodermie die Hände meist freibleiben. Das histologische Bild zeigt im späteren Stadium neben Atrophie der Epidermis eine Sklerosierung und Homogenisierung der Kollagenfasern.

Dermatomyositis:

Die Dermatomyositis kann, da sie häufig mit einem periorbitalen oder facialem Oedem beginnt, dem Skleroedema adutorum ähnlich sein. Auch vorangehende Infektionskrankheiten werden oft beobachtet. Der weitere Verlauf unterscheidet sich jedoch deutlich von dem des Skleroedems. Das voll ausgeprägte Bild der Dermatomyositis zeigt Teleangiektasien, Pigmentverschiebungen, weißliche Atrophien sowie ausgeprägte Muskelbeteiligung mit Atrophie und Sklerosierung.

Als weiteres diagnostisches Unterscheidungsmerkmal können eventuell auch die muskelspezifischen Fermente (Kreatinphosphokinase, Myokinase) eine Rolle spielen, die bei der Dermatomyositis stets deutlich erhöht sind, während sie bei Skleroedempatienten der hiesigen Klinik (s. spätere Krankenbeobachtung sowie Untersuchungen von BREHM u. CABRE) keine pathologischen Veränderungen zeigten.

Zur Illustrierung des vorangehenden Schrifttumsberichtes sei auch hier ein von mir mitbeobachteter, einschlägiger Krankheitsfall mitgeteilt:

Jakob B., 33 Jahre alt, technischer Angestellter.

Aus der Vorgeschichte:

8 Wochen vor der stationären Aufnahme erkrankte der Patient an einer "Grippe" mit sehr hohem Fieber, 3 - 4 Wochen später wurde er wegen eines Prostataabszesses behandelt (Incision).

8 Tage vor der Aufnahme in die hiesige Klinik trat zunächst im Bereich des Halses eine Verdickung und Spannung der Haut auf, die sich innerhalb weniger Tage auf Gesicht, Schultern und Oberarme ausbreitete.

Aufnahmebefund:

Athletisch gebauter Mann in gutem Allgemeinzustand.

An den inneren Organen, insbesondere am Herzen (EKG) sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Hautbefund:

Sitz der Hautveränderungen sind das Gesicht (unter Aussparung der Stirn, jedoch mit Beteiligung der Augenlider), der Hals, die Brustregion bis in Mamillenhöhe sowie die Oberarminnen-seiten.

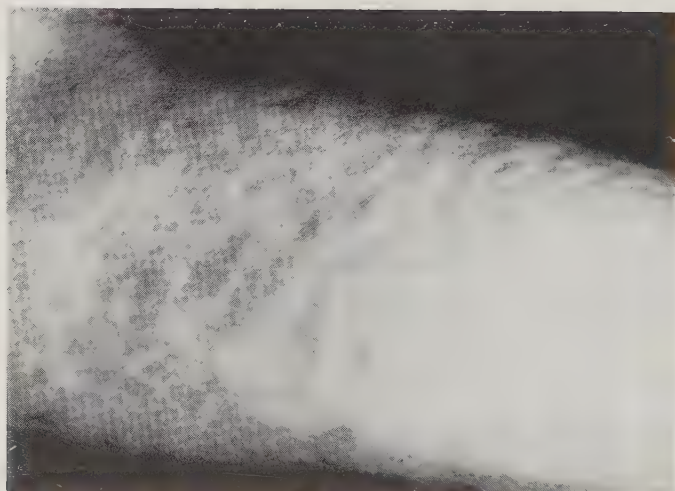
Vorhanden sind unscharf begrenzte, flächenhaft derbe Infiltrationen der Cutis und Subcutis. Bei Anspannung dieser Hautregionen wird eine trabekelartige Felderung sichtbar (s. Abb.).

Außerdem besteht ein weißer, verzögerter Dermographismus.

Atrophien oder Teleangiektasien sind nirgendwo vorhanden.

Histologische Untersuchungen:

Haut: Epidermis, Papillarkörper und oberes Corium zeigen keine Veränderungen. Die kollagenen Fasern des mittleren und unteren Coriums sind durch ein interfibrilläres Oedem weit auseinandergedrängt. Die PAS- und PAS-Alcianblau-Färbung zeigt eine Vermehrung der sauren Mucopolysaccharide in dem befallenen Bereich



Trabekelartige Felderung der Haut
bei Scleroedema adultorum Buschke

des Coriums.

Quergestreifte Muskulatur: Die quergestreifte Muskulatur ist oedematös geschwollen, interstitielle Zellvermehrung fehlt jedoch.

Laboratoriumsuntersuchungen:

BSG, Blutbild und Urinstatus sind ohne pathologischen Befund, auch Elektrophorese, Transaminasen und Antistreptolysintiter zeigen normale Werte.

Hydroxyprolinausscheidung: 80,9 mg / 24^h

Kreatinausscheidung: 10,3 mg / 24^h

Fermentuntersuchungen: Myokinase und Kreatin-phosphokinase ohne pathologische Veränderungen.

Der Radio-Jod-Test zeigt keinen Anhalt für eine Funktionsstörung der Schilddrüse.

Elektromyogramm:

Keine Abweichungen von der Norm.

Therapie und Verlauf:

Die Therapie wurde mit einem "Decortin"-Stoß begonnen, unter dem sich der Hautbefund jedoch eher verschlechterte. Deshalb wurde mit Penicillin (1 Mill. E / die, 20 Tage lang) weiterbehandelt. Gleichzeitig wurden 200 mg Vitamin E pro Tag verabreicht. Damit wurde eine geringe Besserung erzielt. Im Anschluß hieran begannen wir eine Injektionsserie mit "Kinetin" und "Novocain", mußten diese jedoch abbrechen, als unter der zwischenzeitlich begonnenen Unterwassermassagebehandlung petechiale Blutungen auftraten. Mit der Massagebehandlung konnte eine gewisse Auflockerung der Verhärtungen erreicht werden, so daß der Patient nach 6-wöchiger stationärer Behandlung entlassen wurde.

Erneute Aufnahme erfolgte 3 Wochen später wegen akuter Verschlechterung des Hautbefundes. Inzwischen hatten sich die Verhärtungen auch auf die Unterarme, das Gesäß und die Oberschenkel ausgebreitet.

Außerdem fanden sich deutlich verminderte Serumeisen- und Serumkupferwerte.

Die übrigen Befunde stimmten mit den vorhergehenden überein.

Therapie und Verlauf:

Es wurde nochmals eine Penicillinkur durchgeführt sowie Moorlaugebäder verabreicht. Unter dieser Behandlung kam es zu einer deutlichen Besserung der Hautveränderungen, der Patient konnte nach 4 Wochen nach Hause entlassen werden.

Zusammenfassung:

Gegenüber dem vorhergehenden, bekannten Wissen sind, wie aus der hier gegebenen Literaturübersicht zu entnehmen ist, folgende neue Gesichtspunkte hinzugekommen :

Einige Autoren sehen die Fibroblasten als Hyaluronsäureproduzenten an, die sie bei ihren Patienten graduell unterschiedlich und etwa im gleichen Verhältnis wie die Hyaluronsäure vermehrt fanden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen gegenüber gesunder Haut vermehrt dünnere, teils kleinfrakturierte, teils langgestreckte Kollagenfibrillen, die mantelförmig von reichlich Kittsubstanz umgeben sind.

Hervorgehoben sei weiterhin die muskuläre Mitbeteiligung beim Scleroedema adultorum Buschke, die ohne klinische Erscheinungen vorhanden sein und erst durch histologische sowie elektromyographische Untersuchungen deutlich werden kann. Dabei zeigen

sich im histologischen Bild die gleichen Veränderungen wie in der Haut, das heißt interstitielle Oedeme und Zellinfiltration, teilweise auch Myolyse mit Aufhebung der Querstreifung.

Klinische Untersuchungen ergeben häufig auch pathologische Veränderungen der Herzmuskulatur, die denen der Skelettmuskulatur vergleichbar sind und sich mit Abklingen der Hautverhärtungen zurückbilden.

Weitere Symptome sind Lebervergrößerung ohne funktionelle Störung sowie pleurale, pericardiale und peritoneale Ergüsse. Erstmalig wurde eine doppelseitige Hydrocele beobachtet, die gleichzeitig mit dem Skleroedem auftrat.

In therapeutischer Hinsicht ergaben sich keine neuen Aspekte.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß es sich beim Scleroedema adultorum Buschke durchaus nicht immer um eine gutartige, von selbst ausheilende Krankheit handelt, sondern daß Fälle bekannt sind, die zu Rückfällen neigen und bei denen sich nach 20 und mehr Jahren noch keine Besserung zeigte.

Literaturverzeichnis

Werner-Syndrom:

Bazex, A. et A. Dupré :

"Acrogeria" (Type Gottron).

Ann. dermat. syph. (Paris) 82, 604-625 (1955)

Bellafiore, V. :

Su di un caso di sindrome di Werner.

Ann. ital. dermat. sif. 14, 53-67 (1959)

Zbl. Haut-Geschl.krkh. 106, 316 (1960)

Bohnenstengel, G. :

Werner-Syndrom.

Dermat. Wschr. (Leipzig) 147, 462-470 (1963)

Boyd, M. W. J. and A. P. Grant :

Werner's syndrome (Progeria of the adult). Further pathological and biochemical observations.

Brit. Med. J. 1959 II, 920-925

Cadenat, E., A. Bazex, A. Dupré, M. Parant et Millet :

Syndrome de Werner.

Bull. Soc. fr. dermat. syph. 67, 373 (1960)

Carney, J. W. :

Werner's syndrome.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 87, 756-758 (1963)

Chorazak, T., A. Kochanowicz und A. Pietrzykoneska :

Das Werner-Syndrom in der Gruppe der kongenitalen Hautatrophien mit einem Bericht über einen eigenen Fall.

Hautarzt 12, 116-120 (1961)

Cohen, M. and W. B. Shelley :

Ankle ulcer sign of Werner's syndrome.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 87, 86-88 (1963)

Daweke, H., K. Jahnke und H. Zimmermann :

Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels
beim Werner-Syndrom.

Dtsch. Arch. klin. Med. 208, 553-572 (1963)

Doak, P. B. and K. E. D. Eyre :

Werner's syndrome.

N. Zealand Med. J. 59, 574-577 (1960)

Field, J. B. and S. Loube :

Observations concerning the diabetes mellitus associated
with Werner's syndrome.

Metabolism (Baltimore) 9, 118-124 (1960)

Fuchsbrunner, E. :

Paradentale Veränderungen bei progressiver Sklerodermie.

Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhk. 39, 106-115 (1963)

Gertler, H. :

Karzinombildung beim Werner-Syndrom.

Dermat. Wschr. (Leipzig) 150, 606-616 (1964)

Jablonska, S. und P. Segal :

Das Wernersche Syndrom und dessen atypische Formen
beziehungsweise verwandte Syndrome.

Minerva dermat. (Torino) 34, 259-268 (1959)

Kansky, A. and J. Franzot :

Werner's syndrome.

Acta dermat.-venereol. (Stockholm) 43, 441-450 (1963)

Klein, D. und A. Franceschetti :

Katarakt bei sonstigen endokrinen Störungen.

in "Humangenetik" von P. E. Becker, Band IV, 118 f.,
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1964

Knoth, W., R. Baethke und L. Hoffmann :

Über das Werner-Syndrom.

Hautarzt 14, 145-152 und 193-202 (1963)

Korting, G. W. :

- 1) Sklerodermie und sklerodermieähnliche Erkrankungen.
Rothmund- und Werner-Syndrom.

in "Dermatologie und Venerologie" von H. A. Gottron
und W. Schönfeld, Bd. II/2, 934,
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1958

- 2) Formenkreis der Progerie.

in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten"
von J. Jadassohn, Ergänzungswerk Bd. III/1, 410-413,
Springer-Verlag 1963

Lapière, S. :

Syndrome de Werner, deux cas familiaux.

Arch. belg. dermat. syph. 14, 480 (1958)

Lenz, W. :

Hypogonadismus bei Hauterkrankungen.

in "Humangenetik" von P. E. Becker, Bd. III/1, 300,
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1964

Oppenheimer, B. S. and V. H. Kugel :

Werner's syndrome. A heredofamilial disorder with
scleroderma, bilateral juvenile cataract, precocious
graying of the hair and endocrine stigmatization.

Trans. Ass. Amer. Phycns. 49, 385 (1934)

zit. nach Petrohelos, M. A.

Orbaneja, J. G. y A. Ledo :

Síndrome de Werner.

Actas dermo-sif. (Madrid) 53, 491-500 (1962)

Perloff, J. K. and E. T. Phelps :

A review of Werner's syndrome with a report of the
second autopsied case.

Ann. Int. Med. 48, 1205-1220 (1958)

Petrohelos, M. A. :

Werner's syndrome. A survey of the cases with a review of the literature.

Amer. J. Ophth., Ser. 3, 56, 941-953 (1963)

Rothmund, A. :

Über Cataracten in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration.

Arch. Ophth. 14, 159-182 (1868)

zit. nach Petrohelos, M. A.

Smith, R. C., L. H. Winer and St. Martel :

Werner's syndrome.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 71, 197-203 (1955)

zit. nach Kortring, G. W. 1)

Stojanov, P. K. a B. Baždekov :

Prípad Wernerova syndromu.

Csl. Derm. 35, 191-193 (1960)

Szondy, G. :

Werner syndroma.

Börgyógyasz. venerol. szemle (Budapest) 13, 94-98 (1959)

Thiers, H., D. Colomb, Ch. Cuffia, L. Descos et C. Picot :

Syndrome de Werner.

Bull. Soc. frç. dermat. syph. 71, 616-617 (1964)

Valero, A. and B. Gellei :

Retinitis pigmentosa, hypertension and uraemia in Werner's syndrome.

Brit. Med. J. 1960 II, 351-354

Werner, C. W. O. :

Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie.

Schmidt & Klaunig, Kiel 1904 (Diss.)

zit. nach Kortring, G. W. 1)

Wise, D. :

The Werner syndrome.

in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten"
von J. Jadassohn, Ergänzungswerk Bd. VII, 490-492
Springer-Verlag 1966

Wolfram, G., F. Priegnitz und H.-J. Wagner :

Zum Werner-Syndrom.

Dtsch. med. Wschr. 84, 2125-2130 (1959)

Zaun, H. :

Zur Kenntnis des Werner-Syndroms.

Med. Welt 1962, 2725-2727

Rothmund-Thomson-Syndrom:

Barreiro, J., F. Contreras y F. Contreras Rubio :

Poikiloderma congenita del recién nacido (Síndrome
Rothmund-Thomson).

Actas dermo-sif. (Madrid) 53, 355-361 (1962)

Becker, S. W. and D. G. Lindsay :

A case for diagnosis: Thomson's poikiloderma, ecto-
dermal and mesodermal dysplasia with osseous involve-
ment. Rothmund's syndrome ?

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 77, 620-621 (1958)

Binazzi, M. :

A proposito di un caso della sindrome di Rothmund-
Thomson.

Ann. ital. dermat. sif. 13, 319-328 (1958)

Zbl. Haut-Geschl.krkh. 106, 321 (1960)

Bloom, D. :

Congenital teleangiectatic erythema in a Levi-Lorain dwarf.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 69, 526 (1954)

zit. nach Korting, G. W. 2)

Braun, W. und C. Unger :

Zur Frage des Rothmund-Thomson-Syndroms.

Dermat. Wschr. (Leipzig) 151, 1189-1198 (1965)

Cunningham, A. A. :

Poikiloderma congenitale (Thomson's disease).

Proc. Roy. Soc. Med. 57, 841 (1964)

Curtis, A. C. and Staff :

Rothmund's syndrome (Poikiloderma congenitale of Thomson) v.s. pellagralike changes.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 82, 116-117 (1960)

El-Nasr, H. S., H. El-Hefnawi, R. Mohareb and H. M. El-Komy :

Poikiloderma congenitale (Rothmund-Thomson syndrome).

J. Egypt. Med. Ass. 47, 1219-1233 (1963)

Gold, St. :

Poikiloderma congenitale (Thomson)

Brit. J. Dermat. 70, 378-379 (1958)

Grupper, Ch. et M. Zeller :

Poikilodermie cervico-faciale.

Bull. Soc. frç. dermat. syph. 65, 60-62 (1958)

Habermann, P. und M. Fleck :

Über das Rothmund-Syndrom.

Zschr. Kinderhk. 77, 306-321 (1955)

Helle, S. :

Kasuistischer Beitrag zum Rothmund-Thomson-Syndrom.

Zschr. Haut-Geschl.krkh. 36, 56-61 (1964)

Jadassohn, J., R. Paillard, R. Hofer et M. Golay :

Syndrome de Rothmund.

Dermatologica (Basel) 116, 335-336 (1958)

Kerdel-Vegas, F. and B. Gordon :

Poikiloderma congenitale. Report of a case.

Dermatologica (Basel) 125, 155-160 (1962)

Koblenzer, P. and L. Chaplinsky :

Rothmund-Thomson syndrome (Poikiloderma congenitale).
Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 90, 114 (1964)

Korting, G. W. :

- 1) Sklerodermie und sklerodermieähnliche Erkrankungen.
Rothmund- und Werner-Syndrom.
in "Dermatologie und Venerologie" von H. A. Gottron
und W. Schönfeld, Bd. II/2, 934-936
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1958
- 2) Formenkreis der kongenitalen (primären) Poikilodermien.
in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten"
von J. Jadassohn, Ergänzungswerk Bd. III/1, 400-408
Springer-Verlag 1963

Lepard, C. W. :

Poikiloderma congenitale (Rothmund's syndrome).
Transact. Amer. Ophth. Soc. 54, 301-310 (1957)

Marghescu, S. und O. Braun-Falco :

Über die kongenitalen Poikilodermien.
Dermat. wtschr. (Leipzig) 151, 9-19 (1965)

Niebauer, G. :

Vortrag Münch. Derm. Ges. am 20. 3. 1963
zit. nach Schirren, Pascher und Nasemann

Rehtijäri, K. :

Poikiloderma congenitale Rothmund-Thomson. Report of
4 cases in one family.
Ann. Paediatr. Fenn. 10, 288-293 (1964)

Rook, A., R. Davis and D. Stevanovic :

Poikiloderma congenitale. Rothmund-Thomson syndrome.
Acta dermat.-venereol. (Stockholm) 39, 392-420 (1959)

Roschlau, G. :

Rothmund-Syndrom, kombiniert mit Osteogenesis imperfecta
tarda und Sarkom des Oberschenkels.
Zschr. Kinderhk. 86, 289-298 (1962)

Rostenberg jr., A., S. Jones and G. B. Meagher :

Rothmund's syndrome (Poikiloderma congenitale of Thomson).

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 84, 865-867 (1961)

Rothmund, A. :

Über Cataracten in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration.

Arch. Ophth. 14, 159-182 (1868)

zit. nach Korting, G. W. 1)

Schirren, C. G. und Th. Nasemann :

Poikiloderma congenitum Rothmund-Thomson.

Hautarzt 13, 536-541 (1962)

Schirren, C. G., G. Pascher und Th. Nasemann :

Besteht beim Poikiloderma congenitum Rothmund-Thomson eine dem Hartnup-Syndrom entsprechende Aminoacidurie.

Hautarzt 15, 91-93 (1964)

Sexton, G. B. :

Thomson's syndrome (Poikiloderma congenitale).

Canadian Med. Ass. J. 70, 662-665 (1954)

zit. nach Lepard, C. W.

Taylor, W. B. :

Rothmund's syndrome - Thomson's syndrome.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 75, 236-244 (1957)

Thiers, H., L. Paufigue, D. Colomb, J. Fayolle et J. Rougier :

Syndrome de Rothmund avec lésions osseuses non décrites, essai de traitement des lésions cutanées par le sito-stérol.

Bull. Soc. frç. dermat. syph. 64, 708-710 (1957)

Thomson, S. :

An hitherto undescribed familial disease.

Brit. J. Dermat. 35, 455-462 (1923)

Váňkos, J. und E. Kapu :

Das Thomson-Syndrom.

Dermat. Wschr. (Leipzig) 143, 574-581 (1961)

Vilanova, X., J. Pinol-Aguadé, A. Castells y S. S. Maiz Bermejo :

Síndrome de Rothmund-Thomson y síndrome de Bloom.

Rothmund's syndrome. Estudio comparativo de los dos cuadros clínicos.

Actas dermo-sif. (Madrid) 53, 3-23 (1962)

Zbl. Haut-Geschl.krkh. 113, 106 (1962/63)

Warin, R. :

Thomson's syndrome (Poikiloderma congenita).

Brit. J. Dermat. 73, 194-195 (1961)

Wise, D. :

Rothmund-Thomson syndrome.

in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten"
von J. Jadassohn, Ergänzungswerk Bd. VII, 492-495
Springer-Verlag 1966

Scleroedema adutorum Buschke :

Bazex, A., A. Dupré, M. Parant et R. Fédou :

Maladie de Buschke à évolution atypique vers des
plaques de sclérodermie.

Bull. Soc. frç. dermat. syph. 69, 520 (1959)

Bradford, W. D., Ch. D. Cook, G. F. Vawter and W. Berenberg :

Scleredema of childhood.

Journ. Pediatr. 68, 391-399 (1966)

Braun-Falco, O. :

zit. nach Korting, G. W.

Brehm, G. und J. Cabré :

Die muskuläre Komponente des Scleroedema adultorum
Buschke.

Zschr. Haut-Geschl.krkh. 35, 74-80 (1963)

Buschke, A. :

Arch. klin. exp. Derm. 53, 384 (1900)

zit. nach Brehm und Cabré

Buschke, A. und H. Ollendorf :

Med. Klin. 23, 1406 (1927)

zit. nach Brehm und Cabré

Colver, T., J. L. Emery and J. T. Graham :

Scleredema with haematuria and a raised antistreptolysin titre - recovery with cortisone. Case report.

Arch. Dis. Childh. 37, 103-105 (1962)

Curtis, A. C. and B. M. Shulak :

Scleredema adultorum.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 92, 526-541 (1965)

Curzio : zit. nach Robinow, M.

Domonkos, A. N. :

Scleredema adultorum.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 92, 107-108 (1965)

Fleischmajer, R. and J. V. Lara :

Scleredema.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 92, 643-652 (1965)

Greenberg, L. M., Ch. Geppert, H. G. Worthen and R. A. Good :

Scleredema "adultorum" in children. Report of three cases with histochemical study and review of world literature.

Pediatrics 32, 1044-1054 (1963)

Gross, J. :

Ann. N. Y. Acad. Sc. 52, 964 (1950)

zit. nach Teller und Vester

Korting, G. W. :

Scleroedema adutorum (Buschke).

in "Dermatologie und Venerologie" von H. A. Gottron
und W. Schönfeld, Bd. II/2, 936-940
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1958

Leinwand, I. :

Generalized scleredema, report with autopsy findings.

Ann. Int. Med. 34, 226 (1951)

zit. nach Curtis und Shulak

Lelong, M., P. Canlorbe, M. Berkman, J. Vassal et A. Bosquet :

Localisation cardiaque au cours d' une sclérodermie
subaigüe oedémateuse.

Arch. franç. pediatr. 17, 490-498 (1960)

Lever, W. F. :

Scleroedema adutorum.

in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten"
von J. Jadassohn, Ergänzungswerk Bd. III/1, 84-86
Springer-Verlag 1963

Nelson, C. T. :

Scleredema.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 324-325 (1960)

Pascher, F. and L. Eanet :

Scleredema "adutorum" (Buschke) in a child.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 84, 853-854 (1961)

Pascher, F. and T. Kantor :

Scleredema "adutorum" (Buschke), a review of the
subjekt based on a case in a child.

Dermatologica (Basel) 132, 288-298 (1966)

Piffard, H. G. :

An elementary treatise on diseases of the skin.

Macmillan, New York 1876

zit. nach Fleischmajer and Lara

Reichenberger, M. :

Betrachtungen zum Skleroedema adultorum Buschke.
Hautarzt 15, 339-345 (1964)

Renkin, A. :

Scléroedème de Buschke.
Arch. belg. dermat. syph. 14, 121-122 (1958)

Robinow, M. :

Scleredema adultorum - a children's disease.
Amer. J. Dis. Child. 105, 265-274 (1963)

Teller, H. und G. Vester :

Elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse an
der Interzellulärsubstanz des Coriums beim Skleroedema
adultorum (Buschke).
Zschr. Haut-Geschl.krkh. 23, 142-147 (1957)

Vesey, C. M. :

Scleredema (Buschke).
Proc. Roy. Soc. Med. 51, 321 (1958)

Woringer, Fr., M. Surdey et L. Roth :

Scléroedème de Buschke post-traumatique.
Bull. Soc. frç. dermat. syph. 71, 964-966 (1961)

Zuccarini, N. :

Sullo scleredema del Buschke. (A proposito di un
caso clinico).
Dermatologia (Napoli) 9, 133-142 (1958)
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 107, 250 (1960)

Ich danke

Herrn Professor Dr. G. W. KORTING
für die freundliche Überlassung
des Themas sowie

Herrn Privatdozenten Dr. med. H. HOLZMANN,
Oberarzt der Klinik,
für seine wertvolle Hilfe

L e b e n s l a u f

Am 26. Juni 1935 wurde ich, Lisbeth Rita Gebhardt, als Tochter des Maurers Willy Gebhardt und seiner Ehefrau Elisabeth Gebhardt in Pirna-Jessen geboren.

Im Anschluß an die achtjährige Grundschulzeit von 1941 - 1949 besuchte ich zwei Jahre die Oberschule in Pirna, danach die Fachschule für Krankenpflege in Dresden-Friedrichstadt. Nach Ablegung des Krankenpflegeexamens arbeitete ich bis 1957 als Schwester. Von 1954 - 1957 besuchte ich gleichzeitig die Abendoberschule in Dresden, wo ich 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1957 - 1959 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, nach bestandenem Physikum setzte ich das Studium an der Medizinischen Akademie "Carl Gustav Carus" in Dresden fort.

Im Mai 1961 übersiedelte ich in die Bundesrepublik. Nach vier weiteren klinischen Semestern an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz legte ich hier nach insgesamt elf Semestern die ärztliche Prüfung mit der Note "gut" ab.

Die Approbation wurde mir am 31. Oktober 1965 vom Ministerium des Innern der Landesregierung Rheinland-Pfalz nach Ableistung der vorgeschriebenen Medizinalassistentenzeit in der Landesnervenklinik Landeck / Pfalz und im St. Hildegardiskrankenhaus Mainz erteilt.

Seit dem 1. Mai 1966 bin ich als Assistentin in der Universitäts-Hautklinik Mainz tätig.

